

DIE
INAPPARENTE VIRUSINFEKTION
UND IHRE BEDEUTUNG
FÜR DIE KLINIK



SPRINGER VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie Mikrokopie)
zu vervielfältigen

© by Springer Verlag oHG, Berlin · Göttingen · Heidelberg 1957

Printed in Germany

S. M. S. Medical Co., Jaipur.		
LIBRARY.		
Acc. No.	24244	...
Date	3-5-72	...
Price	Comp.	...

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.
in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der
Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürften

DIESE SCHRIFT BAUT IN GRUNDSÄTZLICHEN ZÜGEN
AUF DER LEHRE VON
PROFESSOR DR ROBERT DOERR
UND
PROFESSOR DR CHARLES NICOLLE
AUF
SIE IST DEM ANDENKEN DIESER FORSCHER GEWIDMET

Vorwort

Der hier niedergelegte Versuch einer zusammenfassenden Darstellung des Problems inapparenter Virusinfektionen wurde sowohl durch die Ergebnisse eigener zurückliegender experimenteller Arbeiten als auch durch interne Diskussionen der Freiburger Universitäts Kinderklinik angeregt. Eine nähere Befassung mit der Materie ließ erkennen, daß das behandelte Phänomen bisher vielfach unverdient geringe Beachtung gefunden hat, überdies zeigte es sich, daß die Bezeichnung „inapparente Infektion“ häufig sehr uneinheitlich verwendet wurde. Die Bearbeitung des gewählten Themas mußte es sich deshalb vordringlich zur Aufgabe machen, unter ordnender Zusammenstellung des einschlägigen Schrifttums den *Begriff* der inapparenten Infektion als abgrenzbare Besonderheit unter anderen Verlaufsformen infektiöser Geschehen von dem Ballast zahlreicher Fehlinterpretationen zu befreien. Beweise für inapparente Abläufe von Virusinfektionen und gleichsinnig verwertbare Hinweise liegen heute in großer Zahl — bisweilen allerdings als wenig beachtete Nebenfunde — vor. Dieser Umstand allein verbietet die Annahme, daß die hier angeführten und verarbeiteten Literaturangaben das gesamte behandelte Gebiet lückenlos erfassen. Die vorliegende im März 1956 abgeschlossene Darstellung erhebt überhaupt nicht den Anspruch, eine umfassende und detaillierte Abhandlung des gesamten bisher gewonnenen Wissensgutes über inapparente Virusinfektionen und der sich daraus ergebenden Fragen zu sein. Sie ist vielmehr als eine Skizze der wesentlichen Umrisse des behandelten Problems angelegt, lediglich einige dem Autor besonders charakteristisch erscheinende oder folgerichtige Einzelzüge wurden eingehender behandelt. Eine derartige Einschränkung schien erlaubt, da es bei der Abfassung dieser Schrift im Wesentlichen darum ging, die Bekanntschaft des Lesers mit dem Problem der inapparenten Virusinfektion zu vermitteln bzw. zu vertiefen.

Herrn Professor Dr. W. KELLER, der mich zur Bearbeitung des behandelten Problems ermutigt hat, möchte ich an dieser Stelle besonders herzlich danken. Ferner gilt mein verbindlichster Dank Herrn Professor Dr. P. HAUDUROY (Lausanne), Herrn Dr. med. K. H. JAEGER (Solco Chemie, Basel), Herrn Dr. med. H. SCHADEWALDT (Ciba AG, Wehr in Baden) und Herrn Professor Dr. O. WESTPHAL (Wander AG, Säckingen) für die liebenswürdigen Hilfeleistungen bei der Beschaffung schwer

	Seite
3 Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des gewöhnlichen Verhaltens bei inapparenten Verläufen verschiedener Virusinfektionen	75
4 Zusammenfassung	104
5 Auswirkungen inapparenter Virusinfektionen	104
1 Klinische Auswirkungen inapparenter Infektionen im infizierten Wirtsorganismus	105
2 Apparente Infektionen oder deren Folgen als Auswirkungen eines engen Kontaktes mit einem inapparent infizierten Individuum	111
3 Berücksichtigungen inapparenter Verlaufsformen in der Epidemiologie von Virusinfektionen	114
4 Die Berücksichtigung der inapparenten Infektion in der Gesetzgebung und bei Gutachtensfragen	116
5 Zusammenfassung	119
Literatur	121
Sachverzeichnis	156

I. Die inapparente Infektion als Form der Reaktion des Wirtes auf den Erreger

1 Fäuleitung und Geschichtliches

Als dynamische Grundlage zahlreicher Krankheiten wurde in der hippokratischen und galenischen Lehre der Antagonismus zwischen exogenen Schädlichkeiten (Kontagium sowie Katastasis eines Miasma) und der besonderen jeweiligen Reaktionslage eines befallenen Individuums (Krisis und Protokatartisis) angesehen. Grundsätzlich läßt dieses Dogma Raum für die Vorstellung, daß in einer besonderen Situation die Auseinandersetzung zwischen den sich bekämpfenden Kräften erscheinungsarm und — nosologisch betrachtet — harmlos verlaufen kann. Es gehört beispielsweise zu einem alten ärztlichen Erfahrungsgut, daß künstlich übertragene Pocken einen weniger lebensbedrohenden Verlauf zu nehmen pflegen als die spontane Erkrankung. Dies teilt ein Gedicht des 10—11 Jh n Chr aus der Schule von Salerno [376] mit:

Ne pariant teneris varolae funera natis
illorum venas variolas mite salubres
Seu potius morbi contagia tangeri vident
aegrum aegrique huius velamina lintea vestes
ipseque quae tetigit male pura corpora dextra

(Damit die Pocken nicht den Tod der Kinder bewirken, schicke in ihre Gefäße Lockenstoff hinein. Freilich ist es besser, daß sie vermeiden, den Ansteckungsstoff der Krankheit zu berühren. Wer das Bettzeug, die Kleider und schlecht gereinigte Körper berührt.)

Ebenfalls wurden immer wieder Beobachtungen darüber bestätigt, daß im Verlaufe einer Seuche eine Anzahl von exponierten Personen nicht für die jeweilige Krankheit empfänglich zu sein schien oder aber, daß die überstandene Krankheit vor neuerlichem Befall schützte. So heißt es bei THUKYDIDES [401] über die (wahrscheinlich Fleckfieber bedingte)

Pest in Athen, denn zweimal befiel die Krankheit nie jemanden wenigstens nicht in tödlicher Weise. Und CANTACUZENUS [124] berichtete über die Pest in Konstantinopel, daß die wenigen, welche entrinnen konnten, wurden nicht wieder von der Krankheit ergriffen, sondern waren in Sicherheit. Auch von der Pest des JUSTINIAN (531 bis 580 n Chr.) wurde durch EUAGRIUS [130a] mitgeteilt, daß auch solche

welche sich auf alle Weise bemühten, den Tod zu finden wegen des ganzlichen Verlustes ihrer Kinder oder ihrer Angehörigen, und welche sich deshalb in aller Weise der unmittelbarsten Berührung mit den Kranken preisgaben, wurden — gleichsam als hatte sich die Krankheit ihrem Willen entgegengestellt — nicht ergriffen “ Ein für unsere heutigen Vorstellungen gut erklärbares Phänomen ist uns von COLLE [137] von einer oberitalienischen Pestepidemie (1348—1350) überkommen, dieser Arzt beobachtete, daß Gerber, Latrinenarbeiter und Diener der Herbergen fast vollkommen von der Krankheit verschont blieben („Coriarii qui latrinis exportant, hi etiam, qui xenodochus inserviunt et locis foetore gravi molestis omnes fere a peste immunes conspiciebantur“) COLLE erklärte dieses Faktum damit, daß das eine Gift das andere bekämpfen und vernichten könne („venenum enim debelatur, arcetur et expellitur)

Auch in der neueren vorbakteriologischen Zeit wird die Annahme von Varianten zahlreicher kontagioser Krankheiten in Richtung erscheinungsarmer Verlaufsformen — wenn auch sehr beschränkt — durch Berichte erfahrener Ärzte bestätigt So schrieb z B CH G JORD [335] im Jahre 1826 über den Scharlach „Durchläuft das Scharlach nicht die verzeichneten drey Stadien, wie es geschieht, wenn sich kein Exanthem auf der Haut entwickelt, so behandeln wir dasselbe so, wie ich es bisher angedeutet habe, denn die entzündliche Periode bleibt in einem solchen Fall nicht ganz aus wenigstens stellt sich doch die Entzündung im Halse ein und es behält auch, während diese dauert, das Fieber den entzündlichen Charakter So gewiß es aber eine wirkliche Scharlachkrankheit ohne ein Exanthem giebt, so oft beruht unsere Meinung von der ganzlichen Abwesenheit der Entzündung in der Haut in Täuschung “ Und in der Abhandlung „Über die Menschenpocken“ von GREGORY [251] 1837 heißt es „Man kann es als ein allgemeines Gesetz aufstellen, daß die Susceptibilität für die Pocken in allen Lebensaltern gleich groß sey Indessen kommt es oft vor, daß ein Individuum zu einer Zeit seines Lebens der Ansteckung widersteht, zu einer anderen nicht Manche Konstitutionen ziehen diesen Keim still und unvermerkt in sich, andere zeigen sogleich große Reaktion “ Ganz überwiegend ging die ärztliche Beurteilung solcher und gleichsinniger Situationen dahin, daß ein derartig bland reagierender Organismus nicht die Kraft aufbrachte, sich mit der angreifenden Schädlichkeit gehörig auseinanderzusetzen Dies läßt sich unter anderem aus der Interpretation klinischer Beobachtungen von TISSOT [688] entnehmen, der 1772 ebenfalls über die Pocken folgendes schrieb „Wenn nun das Geblut durch das eingedrungene Gift (der Pocken), und durch die Scharfe, so dadurch erzeugt worden, verdorben ist, so bemüht sich die Natur aus allen Kräften, sich desselbigen zu entladen und es nach der Haut zu treiben, und dieses geschieht eben in

dem Augenblicke, da alles dazu vorbereitet ist. Gemeinlich ist dieser Trieb der Natur hinreichend, oft ist er allzu heftig, und nur gar selten ist er allzuschwach — Die Fälle, wo er allzuschwach ist, sind gar selten, besonders (sind sie) auf dem Lande, und schwer zu erkennen “

Die Kritik an solchen Vorstellungen kann aus der Abhandlung über die Masern des bereits zitierten J. CH. G. JONG (1826) entnommen werden. Wir finden da

„Mehrere Praktiker wollen auch ein Masernfieber ohne Exanthem wahrgenommen haben. Denke man sich aber von dieser Krankheit den Hautausschlag weg und man behält nichts, als eine sehr heftige catarrhalsche Affection nebst einer leichten Augenentzündung. Da aber die heftigen catarrhalschen Leiden mit beträchtlichem Fieber und einer leichten Rothung der Augen im kindlichen Alter sehr häufig vorkommen und besonders zu solchen Zeiten, wenn die Masern epidemisch grassieren, kleinere und größere Kinder sehr oft befallen, so frage ich, wodurch der Arzt in den Stand gesetzt wird, das Masernfieber ohne Exanthem als solches zu erkennen und von dem gewöhnlichen catarrhalschen Fieber zu unterscheiden? Auch wollen Mehrere sogenannte falsche Masern, die in einem kürzeren Zeitraume verliefen und keine Abschuppung der Oberhaut zur Folge hatten, beobachtet haben “

Und die geringe Bedeutung, welche im ärztlichen Denken jener Zeit mitgetriggerten bzw. subklinischen Verlaufsformen contagioser Krankheiten beigemessen wurde, ist aus einer Erörterung von J. WENDT [735] aus dem Jahre 1835 über eine Scharlachentstehung *ohne* Contagium ersichtlich. Es heißt dort: „Es ist überhaupt kaum zu erklären, wie dieser Umstand (die Selbstentstehung der Krankheit) den Ärzten so fremd bleiben konnte, daß sie sich lieber die größte Mühe gaben, einen einzelnen, als sporadische Form ausgebrochenen Scharlach auf die paradoxeste und unwahrscheinliche Form durch Ansteckung zu erklären als freimüthig zu gestehen, daß die Erscheinung dieser Krankheit in einzelnen Fällen von einem Contagio ganz unabhängig ist. Und der gleiche Autor schrieb in seinem Lehrbuch der Kinderkrankheiten über die Pocken: „Die Behauptung, daß es ein Pockenfieber ohne Ausschlag gebe, welches ebenfalls vor fernerer Ansteckung schützt, ist eine fast bei allen Exanthemen und Phlegmasien der Haut gewagte Hypothese, welche keine reine und unbefangene Erfahrung für sich hat, und im Grunde ein Widerspruch ist. Was wurde man von einem Schriftsteller sagen, welcher behaupten wollte, daß es einen Durchfall ohne alle Ausleerungen giebt, wenn auch andere bei Durchfällen vorkommenden Zufälle dabei stattfanden? Die krankhafte Metamorphose in dem Hautgebilde constituirt zwar nicht das Wesen, aber bedingt die sich der Wahrnehmung darstellende Form.“

Die neuen Erkenntnisse, welche die mikrobiologische Ära mit sich brachte, wurden in deren Frühzeit mit einem Vorurteil belastet, daß

dadurch daß mit ihrer Berücksichtigung Einblicke in Prozesse gewonnen werden können welche ihrerseits wiederum für die Klinik wichtig sind

2 Begriffsbestimmung und Definition der inapparenten Infektion

In seiner Monographie *Naissance vie et mort des maladies infectieuses* beschreibt CH NICOLLE [500] im Jahre 1933 den Effekt einer Übertragung von Blut eines flecktyphuskranken Menschen auf Meer schweinchen Die Beobachtungen werden wie folgt zusammengefaßt

je me trouvais donc avoir decouvert chez certains cobayes l'existence d'une forme du typhus impossible à reconnaître même au thermomètre et cependant semblable dans sa nature et son évolution au typhus le plus net. Le typhus sans symptômes montre en effet l'incubation caractéristique de la maladie (c'est à dire que le sang du cobaye apyretique ne devient pas virulent avant le cinquième jour de l'inoculation) il a son évolution typique (c'est à dire son nombre de jours pendant lequel le sang est virulent) sa terminaison (cessation de la virulence du sang) et à la suite de la guérison on observe une immunité d'ordinaire légère et de courte durée ce qui est bien naturel après une infection aussi réduite mais de même nature et parfois de même longueur que celle qui suit le typhus fébrile. NICOLLE nennt diese Form der Auseinander setzung zwischen Meerschweinchen und R PROWAZEKI — und damit wird diese Bezeichnung mit diesen Worten erstmalig ausgesprochen — *infection inapparente* Wir begegnen von diesem Zeitpunkt an diesem Begriff häufiger in der französischen Literatur [80 273—275 422 431 462 u a] im letzten Jahrzehnt ist er auch in die anglo amerikanische Terminologie übergegangen [204 256 285 312 597 u a m]

Die inhaltliche Erfassung dieses Begriffes ist aber schon vor NICOLLE im Experiment belegt Im Jahre 1925 hat REITER [566 567] bei Untersuchungen einer klinisch unterschwellig verlaufenden Infektion der Maus mit *Recurrentis* spirochäten bzw chemotherapeutischer Hemmung der Versuchstierkrankung bei kraftigem Immunisierungseffekt von der symptomlosen stummen Infektion gesprochen Die Anerkennung des unmerklichen Kontaktes mit den spezifischen Antigenen [589] ist im deutschen Schrifttum von KLEINSCHMIDT [378] fixiert und in den bedeutenden epidemiologischen Arbeiten von FRIEDEMANN [211—213] GOTTSTEIN [244—246] v PFAUNDLER [538] DE RUDDER [587—589] u a m die unumgängliche Voraussetzung für die Begriffe der unterschwelligen Immunisierung (DEGWITZ DE RUDDER) der latenten Durchseuchung (FRIEDEMANN) der spontanen Immunisierung (LEREBoullet) der stillen Feiung (v PFAUNDLER) oder der latenten Immunisierung (DE RUDDER) Die Verfolgung der hierbei zugrunde

liegenden Vorgänge trat aber — so sehr ihre Bedeutung für den betroffenen einzelnen Menschen anerkannt und hervorgehoben wurde — bei den genannten Autoren gegenüber dem Interesse an den epidemiologischen Auswirkungen derartiger Phänomene zurück. Dieses Übergewicht konnte eine Ursache dafür sein, weshalb die „inapparente Infektion“ als Bezeichnung für den jeweiligen, klinisch unschwerwiegend verlaufenden Einzelfall einer Wirts-Erregerauseinandersetzung im deutschen Sprachgebrauch so spärlich zu finden ist. Eine Identifizierung der „stillen Feiung“ und deren Synonyma mit der „inapparenten Infektion“ ist aber auch nicht korrekt. Die „stille Feiung“ bezeichnet einen epidemiologisch besonders interessierenden Typ eines klinisch symptomlosen Immunisierungsgeschehens. Es tritt hierbei — ärztlich betrachtet — die ideale Form eines Kontaktes zwischen einem empfänglichen Wirt und einem Erreger mit pathogenen Potenzen ein. Vielfach, doch nicht immer, handelt es sich dabei um eine echte „inapparente Infektion“, darüber wird noch zu sprechen sein. Es kann, wie ebenfalls noch gezeigt werden soll, auch keineswegs für alle Verläufe einer inapparenten Infektion das Postulat eines Idealvorganges beansprucht werden. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird außerdem mit „stiller Feiung“ häufig ein temporärer Zustand einer unmerklich erworbenen Immunität bezeichnet, welchem allerdings oft eine inapparente Infektion vorausgegangen ist.

Eine weitere Ursache der seltenen Nennung der „inapparenten Infektion“ liegt noch in folgendem begründet. Die Phänomene, welche ein derartiges Geschehen beinhalten, haben Aufnahme in das Begriffsbild der „latenten Infektion“ (DOERR) gefunden. Mit „latenter Infektion“ wird nach DOERR ganz allgemein die symptomlose Besiedelung eines Organismus oder eines seiner Teile durch einen Erreger bezeichnet. Die Inkubationszeit einer Infektionskrankheit ist als zeitlich begrenzte Latenzphase in diesen Begriff in gleicher Weise einbezogen wie die zyklischen, während der ganzen Dauer ihres Bestehens „latent“ bleibenden Infektionen und klinische Infektionszustände, bei welchen ein Umschlag von der Latenz in schwere Krankheitsformen durchaus möglich ist — z. B. die akute lymphocytäre Choriomeningitis von Mensch und Tier [25, 695—698] oder die Infektion mit dem Theiler-Virus der Maus [682, 683, 511, 512]. Die „schlummernden“ oder „ruhenden“ Infektionen mit Erregern in abgekapselten Herden gehören ebenso in diese Kategorie wie die durch unspezifische Provokation aktivierbaren latenten Virusinfektionen mit dem Kaninchen III Virus [528, 574, 575], mit dem „virus endormi“ der *Drosophila* [273—275, 434, 435], dem Polyedervirus der *Bombyx mori* L. [412, 412a], dem „Virus S“ der Kaninchen [327, 328] u. a. m. Auch die Träger („Tragertum“ ist der latente Infekt in seiner epidemiologischen Auswirkung“ — DOERR

(166)) — sowie die Ausscheider (Das Ausscheidertum ist der Zustand der latenten Infektion Durchseuchter — BELLER u BIELING [59]) — werden diesem Sammelbegriff unterstellt

Der Begriff der latenten Infektion im Sinne DOERRS nimmt in der besonderen Form der Latenz als cyculischem Prozeß — welcher innerhalb einer relativ kurzen und gesetzmäßigen Frist mit dem Untergang der Erreger (mit der Autosterilisation des Wirts) endet und für welchen die latente Dengue das latente Fleckfieber die Masernäquivalente durch seuchter oder schutzgeimpfter Kinder und das Diphtheriebazillenträger tum als Beispiele herangezogen werden — die infection inapparente nach NICOLLE in wesentlichen Merkmalen als Teilbereich in sich auf Diese wird definiert als *maladie aigue septicemique qui a son incubation son evolution caracterisee par le pouvoir infectant du sang ou d'un autre organe qui a sa guérison et qui laisse a sa suite une immunité plus ou moins durable* Unausgesprochen und als unumgängliche Voraussetzung bleibt dabei allerdings daß diese *maladie aigue* ohne bzw nur mit sehr flüchtigen und uncharakteristischen Symptomen abläuft NICOLLE spricht nun seinerseits von einer *infection latente* er bezeichnet auch hier — ganzlich anders als DOERR — eine besondere Reaktionsform des infektiösen Geschehens diese sei nämlich ein *état subigu ou chronique dans lequel le porteur conserve sans en souffrir antérieurement et qui est susceptible de reprendre de la virulence pour le porteur lui même ou de se transmettre à d'autres individus* Auch hier handelt es sich um eine besondere Gegebenheit eines Wirt Erregerverhältnisses welches in den breiten Latenzbegriff DOERRS als Teilbereich eingeht

Die Festlegung des Begriffes inapparente Infektion welche wir auf NICOLLE [500 501] legrunden ist natürlich eine Entscheidung darüber von welchem Standpunkt aus das System der Wirts Erregerbeziehungen überlickt werden soll und hängt auch davon ab inwieweit es überhaupt überlickt werden kann In unserem Falle ist die Basis die Klinik Für den Kliniker ist es wesentlich ob ein infiziertes Individuum die klinische Erkrankung durchmachen muß um sich einen Schutz gegen eine Wiederholung dieses Vorganges zu erwerben fernerhin ob auch bei subklinisch ablaufenden infektiösen Prozessen unterschwellige Läsionen eintreten oder ob eine Feiung nach natürlicher Infektion auch auf anderem also rein immunologischen Wege d h rein funktionell ohne eine erkennbare morphologische Veränderung oder ohne klinische Symptome zu erlangen ist Bei dieser Frage überschneiden sich schon die Interessen von Klinik und prophylaktischer Medizin Der Entschluß das weite Feld der Gegebenheiten Tatsachen und Folgerungen aus dem Blickwinkel des Klinikers betrachten zu wollen ist eine subjektive Entscheidung über das Objekt — der willkürliche Hieb durch den gordischen Knoten dessen Einheit damit aufgelöst wird

Außer einer inhaltlichen Definition der inapparenten Infektion bedarf es aber zunächst einer eindeutigen terminologischen Festlegung. Dies ist um so mehr erforderlich als die klinische Infektionslehre HORINGS [299] das Ordnungssystem einer Erfassung der Erreger-Wirtsbeziehungen erneut umgruppierete. Nach HORING ist die inapparente Infektion eine latent bleibende Krankheit, die latente — d. h. ohne alle auch nur mikroskopische Folgen bleibende Infektion — wird dagegen einer Symbiose gleichgesetzt.

Die Gefahr einer Verwirrung droht hierbei schon durch die Überschneidung der gewählten Wortbilder. Sie wird zusätzlich verstärkt durch Nennung von Beispielen, welchen HORING [299] das Signum der inapparenten Infektion aufträgt. Er schreibt über chronische Infektionskrankheiten (z. B. Tuberkulose und Syphilis), daß sie der Kategorie zyclischer Allgemeininfektionen zuzuordnen seien, derartige Erkrankungen wurden sehr langsam verlaufen und wurden auf diesem Wege oft nur zu noch latenter Krankheit (infection inapparente) führen. Eine solche Interpretation ist mit dem Postulat NICOLLES nicht identifizierbar. Zum ersten paßt die chronische Infektionskrankheit nur sehr bedingt in die Formel der *maladie aiguë* hinein und zum zweiten besteht ein erheblicher Gegensatz zwischen der nur noch latenten Krankheit und der *maladie qui a sa guérison*. Eine latente Syphilis kann ohne daß es zu ernstlicheren Tertiärmanifestationen kommt, ohne Heilung weiterbestehen. Das gleiche gilt sinngemäß auch für die Tuberkulose und andere analoge Situationen. Sicherlich liegt eine echte Ausheilung derartiger Infektionen im Sinne einer Autosterilisation des Wirtes im Bereich der Möglichkeiten (siehe bei KELLER u. SCHOMERUS [363]). Das bedeutet aber, unter Außerachtlassung der Verlaufscharakteristik (aiguë oder chronisch), nicht mehr als daß eine solche Infektion im besonderen Falle und obenhin betrachtet einmal die Bedingungen für die infection inapparente im Sinne NICOLLES erfüllen konnte. Weitere Einschränkungen, die sich aus einer genaueren Betrachtung des Fragenkomplexes ergeben sollen, an anderer Stelle besprochen werden. Hier beschränken wir uns nur auf den noch möglichen Einwand, daß nach NICOLLE lediglich die Heilung der Krankheit und nicht die Ausmerzung der Infektion (die also im Zustande eines Tragerturns weiterbestehen konnte) zu fordern sei, dem muß entgegengehalten werden, daß ein solcher Zustand wiederum nicht dem entspricht, was HORING selbst als inapparente Infektion — nämlich als eine latent bleibende Krankheit — bezeichnet, sondern was bestenfalls in seine Kategorie der latenten Infektion (siehe oben) hineinpaßt.

Es scheint — um dies vorwegzunehmen — ein Widerspruch darin zu bestehen, daß für den Begriff der inapparenten Infektion in der Definition von NICOLLE das Faktum der Krankheit so nachdrücklich

Die inapparente Infektion als Form der Reaktion

berechtigt die Diskrepanz zwischen dem für Kinder ermittelten Kon-
tagionsindex von 37% [246] bis 40% [559] und dem viel höheren Pro-
zentsatz positiver Dick-Reaktionen [153] zu der Annahme [138 557]
daß ein großer Teil derartiger Infektionen stumm verläuft. Auch wenn
man die fatalen typhösen Darmp perforationen nicht aufnimmt so bleiben die
Gesundheit in diesen Fragenkomplex nicht aufnehmend typhöser Erkrankungen
Simonellenausscheidungen in der Umgebung typhöser Erkrankungs-
fälle sowie Titerrastge der Widalischen Reaktion bei gesunden Per-
sonen ein ebenso bekanntes wie seuchenhygienisch bedenkliches Faktum
[609]. Und endlich gilt das von zahlreichen Untersuchern [258 379 514
536 u. a. m.] bewiesene Phänomen der symptomlosen Immunisierung
gegen Diphtherie als Musterbeispiel für die Stille Feindung v. PEPPER
[558 559] bzw. der psychisch latenten Infektionsprozesse
(DOENK).

Jedoch auch hier melden sich bei näherer Betrachtung der Sachlage
ernstliche Bedenken an. Es kann dabei zunächst außer acht gelassen
werden daß eine Diphtherieinfektion keineswegs obligat eine Immunität
herbeiführen muß [492] und daß bei typhösen Infektionen einer
Immunisierung die Abheilung — infolge einer intracellulären Unangreif-
barkeit der Simonellen [456 487] — nicht mit Sicherheit folgt und
somit in derartig gelegten Fällen die Forderungen für eine inapparente
Infektion nicht erfüllt werden. Vielmehr sind einige grundsätzliche
Einwände in Rechnung zu stellen. Sie seien am Beispiel der Diphtherie
erläutert. Wenn zwar die Bakteriämie bei manifesten, wenn auch meist
schwereren Diphtherieerkrankungen bzw. bei Todesfällen bewiesen ist
[26 216 336 549 42 744] so steht andererseits die direkte Bedeutung
der von einer lokalen Gegenwart der Diphtheriebakterien unabhängigen
Toxinwirkung für die diphtherischen Schäden auf Grund experimen-
teller Ergebnisse [210 275 289 602 u. a. m.] gleichfalls fest.

Die Immunkörperbildung ist nun ebenfalls eine Reaktion des betroffe-
nen Organismus auf eine Toxineinschleppung. Einer obligaten Gegen-
wart lebender Erreger bedarf es bei diesem Prozeß hingegen nicht, das
beweist schon die immunisatorische Wirksamkeit der Toxoidverab-
reichung. Der Anstoß zu einer Immunisierung konnte also grundsätzlich
von einer Resorption des als Antigen wirksamen Toxins ohne gleichzeitige
Invasion der Erreger selbst ausgehen. Hierzu mußte auch die Situation
eines Trägerzustandes genügen. Man kann nun zwar einräumen, daß die
für eine Immunisierung ausreichenden Antigenmengen nur bei Vorliegen
einer echten Infektion — bei der Diphtherie also der durch eine Schleim-
hautläsion ermöglichten lokalen Herdbildung — aufgebracht werden
konnten. Dann bedeutet aber die Anerkennung des lokalen Infektions-
herdes immer noch nicht, daß eine Septikämie eintritt. Sie kann —
wie gesagt — eintreten, sie ist aber zumindest keineswegs obligat.

nachgewiesen. Zur Anerkennung einer echten inapparenten Infektion ist aber dieser Nachweis erforderlich oder soll gefolgert werden können. Und wenn auch die Bedingungen zu dieser Anerkennung lediglich auf eine erwiesene Lokalreaktion eingeschränkt werden, so bleibt immer noch der Einwand zu berücksichtigen, daß bei einem reinen Tragtum der Immunisierung durch resorptive Toxinaufnahme nicht ausgeschlossen ist Sinngemäß gilt das gleiche für die Scharlachmunnbesiedlung durch Erythrotoxinresorption in der Folge einer Streptokokkenbesiedlung von Schleimhäuten oder auch einer Salmonellen Toxineinschwemmung ohne die typische Ausbreitung der Typhuserreger. Damit ergeben sich für die Erfüllung der Definition einer inapparenten Infektion und deren Beweisbarkeit auch hier weitestgehende Einschränkungen und die Notwendigkeit einer genauen Analyse jedes Einzelfalles. Dies entspricht aber im wesentlichen derjenigen Situation wie sie bereits für die übrigen bakteriellen Infektionen dargestellt worden ist. Die bisherige Diskussion hat uns nunmehr auf einen Punkt hingeführt, von welchem aus die bereits ausgesprochene Behauptung *a priori* identifizierbar sei nicht mit einer inapparenten Infektion *a priori* identifizierbar sei nicht mit Wirten und Mikroorganismen mit einer selbständigen Vitalität ist die inapparente Infektion stets die Gesamtheit eines wenn auch im empfänglichen Sinne des Wortes bis zur Unkenntlichkeit abgeschwachten septischen Infektionsprozesses, die stille Feiung hingegen stellt einen Immunisierungsvorgang dar, welcher nicht obliegt die unmittelbare Auseinandersetzung eines Erregers mit einem Wirtsorganismus voraussetzt, sondern lediglich auf einem reinen Antigeneffekt der Toxine von Erregern aufgebaut sein kann.

Ganz anders ist die Sachlage bei Infektionen mit Erregern deren Wirkungsmechanismus gebunden ist — also bei Viren und Rickettsieninfektionen. Hierbei ist ein Reaktionskontakt in jedem Falle mit einer Infektion in dem engen Sinne einer Aufnahme des Agens in das milieu interieur des Wirtes gleichzusetzen. Da die Mehrzahl kurzfristig ablaufender Viren- und Rickettsieninfektionen einen zyklischen Charakter mit einer — wenn auch bisweilen nur ganz flüchtigen — Virusphase hat und mit einer Autosterilisation enden und da außer dem bei solchen Auseinandersetzungen erwiesenermaßen häufig ernstliche Störungen des Normalerhaltens infizierter Individuen ausbleiben, so eröffnet sich hier ein weites und vor allem Diagnosen besser überblickbares Feld der inapparenten Infektion in der vorgetragenen Definition. Für derartige Erreger—Wirtsbeziehungen ist die Anerkennung bzw. der Nachweis einer inapparenten Infektion auch schon dadurch erleichtert, daß einem symptomlosen Immunisierungsvorgang welcher bei Prozessen der in Frage kommenden Ätiologien mit Antikörperanalogien und besonders

Beispiele für inapparente Virus- und Rickettsieninfektionen

Über ein aufschlußreiches Massenexperiment — wobei die Existenz einer inapparenten Infektion durch unbeachtliche Steigerung einiger Fälle in das Stadium der manifesten Erkrankung gezeigt wurde — berichten SUTTOV u BROCKE [613] 327 Personen waren durch insgesamt 1174 Inoculationen mit einer als Menschen apthogen deklarierten immunologisch hoch wirksamen Vaccine von Veneruelanischer Pferde Encephalitis geimpft worden. Es traten bei dieser Aktion 14 klinische Encephalitisfälle auf, hierfi konnte — entgegen den bis dahin verbundenen Angaben — daß bei einer solchen aktiven Immunisierung eine Virus zwischen dem 1 und 5 Tag p inocul aus dem Blut isoliert werden. Eine Infektionsmöglichkeit außer durch die Vaccinierung wurde für alle Fälle verneint. Auch im Gefolge einer Infektion von Rhesusaffen mit dem Virus der Pferde Encephalitis ist ein stummer Kontakt durch den vom 4 Tag nach der Infektion nachweisbaren Gehalt des Serums an neutralisierenden Antikörpern dokumentiert [324]. Einen weiteren Modellversuch bei Cynomolgusaffen konnte nach 11 Inoculation des russischen Frühjahr Sommer Encephalitis Virus eine mehrtagige beträchtliche Virämie und nach etwa 1 Woche ein Anstieg spezifischer Antikörper festgestellt werden ohne daß die Tiere krankhafte Erscheinungen gezeigt hatten. Die inapparente Infektion mit einem encephalitogenen Virus ist ebenfalls durch Untersuchungen von WHITVEY [740] bestätigt, nach den Angaben dieses Autors verläuft eine Infektion frisch isolierter Stämme von Choriomeningitis Virus bei Säugungsmäusen ohne Krankheitszeichen und hinterläßt einen Immunitätsschutz während ausgesessene nicht latent durchseuchte Mäuse stets hochempfindlich im Sinne der Ausbreitung einer manifesten Erkrankung sind. Über ein gleichnamig altersabhängiges Verhalten bei einem Kontakt zwischen der Maus und dem Lansing Pöhomyelitis Virus berichtete SABIN [695].

Von dem Phänomen unterschiedlicher pathogener Effektivität eines encephalitogenen Virus auf verschiedene Wirtsspecies macht auch die Veterinärmedizin bei aktiven Immunisierungsmaßnahmen Gebrauch. So propagieren ALFANDER u DU TOIT [10] — um nur wenige Beispiele zu nennen — den neurotrophen Maus und Meerschweinchen adaptierten Virusstamm der Pferde Encephalitis als Vaccine für Pferde und Maulwurf und SUTTORBURN [633] benutzt das gleiche Verfahren für die experimentelle Vaccinierung mit Rifttalfieber Virus. Auch eine Immunisierung gegen die Newcastle Krankheit des Geflügels [296] beruht auf diesem Prinzip. Bei diesen Maßnahmen ist allerdings im Auge zu behalten, daß auch hier — wie schon mehrfach gesagt — die echte Infektion bewiesen und von der Antigenwirkung allein abgegrenzt werden muß. Eine Nutzung der inapparenten Infektion für Vaccinierungszwecke liegt

aber zweifellos bei Simultan Impfungsverfahren gegen virale Tierseuchen wie z B bei der Maul und Klauenseuchenimpfung [725] vor

Für die Virusinfektionen des Respirationstraktes können auch Beispiele inapparenter Infektionen genannt werden Nach den Untersuchungen von HIRST [294 295] von WANG [727] von MATSUMOTO u Mitarb [463] sowie von FRIEDEWALD u HOOK [214] werden Ei oder Frettchen passierte also nicht Maus oder Hamster adaptierte Grippe Viren in der Maus oder Hamsterlunge ohne jegliche Läsion multipliziert Die gewebliche Irritation und der pathogene Effekt treten dann in der 4 bis 6 bzw nach MATSUMOTO u Mitarb bei dem CAM 2 M Stamm des A Typs in der 9 fortlaufenden Lungenpassage abrupt auf Allerdings fehlen für den sicheren Beweis antritt der inapparenten Infektion hier ausreichende Immunitätsprüfungen

Bisher sind wir davon ausgegangen daß die jeweilige Infektion durch den willkürlichen Eingriff der Inoculation sicherstand Die Aufdeckung *asymptomatischer natürlicher Infektionen bzw deren Annahme* auf Grund einer vermehrten Exposition bei Nachweis einer immunologischen Reaktion der exponierten Individuen vermehrt den Einblick in die Fragen der inapparenten Infektion Auch für diese Gegebenheiten seien einige Beispiele aufgeführt

Eine Isolierung von Coxsackie Viren und der Nachweis von Antikörpern gegen diese Agentien gelingt nach den Mitteilungen zahlreicher Autoren [54 142 143 145 338 364 471 662 720a 726 u a m] bei gesunden Personen und besonders in der Umgebung von entsprechenden Erkrankungsfallen häufig DALLDORF hat diese Tatsache mit dem Ausdruck apostrophiert daß *we are in the anomalous position of having discovered the cause of a disease before discovering the disease* eine gleichsinnige Beurteilung mit dem Schwergewicht auf der klinischen Bedeutung äußern WINDORFER u SCHRICKER [748 749] wenn sie mit Nachdruck auf die rudimentären Krankheitsbilder in der Umgebung typisch Erkrankter hinweisen

Die gleiche Situation liegt bei Infektionen mit dem Polomyelitis Virus vor Wenn hier die These vom Überwiegen des Infektionsablaufes ohne typische paralytische Krankheit auch keineswegs neu ist so haben doch jüngere Untersuchungen von BODIAN u PAFFENBARGER [91] BROWN u AINSLIE [108] HOWE u BODIAN [316] LÉPINE [421] McCLURE [466] MALHERBE [456] MELNICK u LEDINKO [477] PAVILANTIS u FRAPPIER [525] PAUL MELNICK u RIORDAN [522] RAMOS ALVAREZ u SABIN [559] SIBOEL GREENBERG u STONE [625] TRASK PAUL u VIGNEC [694] WENNER u Mitarb [736 739] und vor allem von HONIG u Mitarb [304] sowie von HORSTMANN u Mitarb [310—312] ein ausgezeichnetes Beweismaterial für die Existenz unterschwelliger Polomyelitisvirus Infektionen

Beispiel für inapparente Virus- und Rickettsieninfektionen

Viruserkrankungen (z. B. Masern, Pocken, Mumps, Virusencephaliden, Poliomyelitis, Gelbfieber, Maul- und Klauenseuche, Paratyphoid, Grippe) gehen mit einer ausgeprägten lymphoiden Zellform (Lymphocyten-Reaktion) einher. Der Nachweis von lymphoiden Zellformen (Virocyten, STEDE [622] u. a. m.) im Hamatogramm solcherart infizierter ist ebenso wie das Auftreten der charakteristischen Zellformen bei Auseinandersetzungen mit lymphotropen Viren (akute infektiöse Lymphocytose, Rubiolen, Mononucleose, Hepatitis epidemica) in den allerseltensten Situationen — und auch nur in Verbindung mit anderen Hinweisen — ein verwendbares Argument zur Beweisführung einer inapparenten Infektion. Am ehesten gilt dies noch für die infektiöse Lymphocytose. Eine in diesem Sinne verwendbare Beobachtung sei hier angeführt von SCALETTAN, MAISEL u. BRAMSOV [605]: wurde in Zeit einheit mit der manifesten Erkrankung eines 3jährigen Waisenhauskinds an akuter infektiöser Lymphocytose (Werte bis 80%) über etwa 5 Wochen untersucht, an 154 Kindern dieser Anstalt in 16 Fällen eine klinisch asymptomatische Lymphocytose. Dem Kinderarzt ist andererseits die extreme Lymphocytose bei virusbedingten kindlichen Infekten der oberen Luftwege und die in der Rekonvaleszenz nachfolgende Lymphocytose ebenso geläufig wie Beobachtungen gleicher Art bei scheinbar nicht affizierten Kindern in der Umgebung solcher Fälle.

Es muß aber noch einmal betont werden, daß solche Befunde zwar einmal einen Fingerzeig für den Ablauf einer inapparenten Virusinfektion setzen, die Erfüllung der KOCH-HELVÉ-RIVERSchen Postulate können diese nicht aber für deren ätiologische Beweissicherung liefern. Außerdem ist bei dem Augenblicksbild einer gewöhnlichen Infektion die Beurteilung über die heuristische Feststellung hinaus unangebracht. Erst die Klärung der Ätiologie und die Übersicht über den Prozeßablauf bzw. die retrospektive Auswertung gestatten die Einordnung solcher Geschehen in der Stufenfolge von dem inapparenten über den abortiven bis zum klinisch manifesten Prozeß.

4 Die Abgrenzung der inapparenten Infektion gegen andere Formen unterschwellig verlaufender Virusinfektionen

Ein Überblick über die Phänomenologie zahlreicher Virusinfektionen setzt unsere Bemühungen um eine Abgrenzung der inapparenten Infektion dem wiederkehrenden Einwand aus, daß eine Anzahl von Kontakten empfanglicher Wirte mit einer Reihe von Viren zwar durchaus ohne Krankheitserscheinungen verlaufen kann, dem Begriff der inapparenten Infektion jedoch nicht unterzuordnen ist. Zunächst soll einmal auf die Frage der Berührungspunkte zwischen Trägertum und

inapparenter Infektion eingegangen werden. Nach DOERR [166] ist ein Träger — ganz allgemein gesprochen — „ein Individuum, welches in seinem Organismus krankheitserregende Keime beherbergt, ohne daß dieser Zustand in pathologischen Erscheinungen zum Ausdruck kommt“, und DOERR fährt fort „in dieser weitesten Fassung deckt sich der Begriff des Tragtums mit der Definition der latenten Infektion“. Nun haben wir bereits gezeigt, daß die „inapparente Infektion“ im Sinne NICOLLES in den Latenzbegriff von DOERR innerhalb der „Latenz als cyclischer Prozeß“ Aufnahme finden kann. Damit wäre grundsätzlich die Verbindung der beiden Begriffe miteinander aufgezeigt. Die Divergenz in der Bedeutung wird aber doch offensichtlich, wenn DOERR in der Weiterverfolgung seiner Begriffsbildung das Tragtum als „den latenten Infekt in seiner epidemiologischen Auswirkung“ bezeichnet, die „inapparente Infektion“ muß dagegen die auf den einzelnen befallenen Organismus bezogene „maladie aigue“ bleiben. Dies sind zwei voneinander unterscheidbare, wenn auch nicht notwendigerweise in einem und demselben Individuum zu trennende Situationen. Die Trennung ergibt sich aber in der *Bewertung* eines solchen Zustandes dennoch, wenn wir berücksichtigen, daß es gerade cyclische, zur Autosterilisation hinstrebende Virusinfektionen sind, deren unterschwellige Verlaufsformen die „inapparenten Infektionen“ repräsentieren. Am speziellen Beispiel der Poliomyelitis wollen wir versuchen, die allgemeinen und grundsätzlichen Gesichtspunkte einer solchen Situation zu umreißen. Zunächst ist es ratsam, sich bei allen Verlautbarungen über das Vorliegen eines „Tragtums“ davon zu überzeugen, wovon der Berichterstatter *de facto* spricht. Wenn in der älteren Poliomyelitisliteratur WICKMAN [711], FLEXNER u. Mitarb. [200], KLING u. PETTERSON [381], WURTZ [752] auf die Bedeutung von „Keimträgern“ hinweisen, so läßt eine Durchsicht dieser Berichte erkennen, daß es sich dabei um gesunde, aber — durch Virus nachweis im Nasopharynx erwiesen — infizierte Personen aus dem Lebenskreis eines an akuter klinischer Poliomyelitis erkrankten Menschen handelte. In diesen Berichten wird gar nicht der Versuch gemacht, einen Trägerzustand und eine subklinisch ablaufende echte Auseinandersetzung mit dem Erreger zu differenzieren. Oder aber es wird eine solche Trennung einfach nicht für notwendig erachtet, wie dies aus den Worten von WURTZ hervorgeht, welcher schreibt, daß die Infektionsrate größer sei als die Erkrankungsrate und — aus diesem Grunde — „unsuspected carriers are many“. Eine Unsicherheit der begrifflichen Vorstellung spiegelt sich auch noch in Berichten von LÉPINE u. Mitarb. [421, 425]. LÉPINE berichtet über einen „porteur sain“, welcher Kontakt mit einem Poliomyelitiskranken gehabt hatte und nun nachweislich über 123 Tage das Virus — wenn auch mit fortschreitender Zeit in immer kleineren Mengen — im Stuhl beherbergte, der mitgeteilte Befund neutralisierender

Beispiele für inapparente Virus- und Rickettsieninfektionen

Besprechung der Folgen einer inapparenten Infektion entgegeng gehalten werden daß JACON [330 331] nachdrücklich auf die den postpolio myelitischen Zustandbildern zu unterstellenden Jahre nach dem Infektionsablauf klinisch manifest werdenden postpoliomyelitischen An gipnithen aufmerksam gemerkt hat die Annahme einer direkten Be teiligung des Poliomyelitivirus an derartigen Prozessen widerspricht aber allen gewonnenen Vorstellungen von dem Wesen der Auseinander setzung des Menschen mit diesem Agens. Damit sind auch derartige reaktive Geschehen eindeutig von der inapparenten Infektion zu tren nen grundsätzlich konnten sie allerdings von Fall zu Fall apparente Sy mptomen einer vorausgegangenen inapparenten Infektion sein. Die Diskussion derartiger Fragen gehört aber — wie schon gesagt — in das Kapitel der Auswirkungen treten dem Arzt auch immer wieder bei der Hinweisse für eine unterhalb der Grenzhöhe klinischer Symptomatik Virus Hepatitis entgegen. Zahlreiche Untersuchungen bezeugen daß in der Umgebung von Hepatitis-kranken bei gesunden Personen Stoff wechsellstörungen nachzuweisen sind welche das Vorliegen eines wenn zwar unterschwelligen so doch für die Virushepatitis typischen Leber parenchymischadens vermuten lassen [277 333 669 687 747]. Ver kontrollen solcher Untersuchungsresultate mit biopsischen Leber reproduktionen derartiger Infektionen [498 671] und experimentellen diese Annahme [490 u a m j]. Sie bejahen außerdem die Möglichkeit eines langdauernden Aufenthaltes des aktiven Virus in solchen In dividuen — eine Situation welche ja durch die Möglichkeit zutrogen In fektionen große Bedeutung erlangt hat es wurden dabei Virusau scheidungen in Zeitspinnen bis zu 51. Jahren verfolgt STOKES u Mitarb vermuten daß solche als Tragtum bezeichneten Zustände durch eine Unfähigkeit des Wirtes eine wirksame Immunität in früheren Stadien der Infektion zu schaffen bedingt sind. Im allgemeinen ist aber eine zur Immunität ausreichende bedingt sind. Im allgemeinen ist aber der Virushepatitis A (Hepatitis infectiosa) möglich dies läßt der thera peutische und prophylaktische Effekt von Gamma Globulin in ent sprechenden Situationen erkennen [172 231 319]. Für die Virus hepatitis B (Serumhepatitis) wird ein Schutz durch Gamma Globulin von STOKES [670] bestritten. Der Versuch einer Profilierung der patho genetischen Prinzipien aller dieser Phänomene läßt vorderhand nur die Annahme folgender Möglichkeiten zu. Ein Teil der Hepatitis Virus infektionen des Menschen verläuft in Form einer akut cyclischen Erkrankung mit nachfolgender protektiver Immunität andere Pro zesse dieser Genese schwelen mangels ausreichend wirksamer Immuni sierung chronisch weiter daneben ist eine durch schädigende Auswir

kungen nicht belastete stumme Virusbesiedelung empfanglicher Wirtszellen in Betracht zu ziehen und schließlich ist von Fall zu Fall an die Möglichkeit einer von dem infektiösen Prozeß losgelosten Progredienz des Leberschadens als Folge einer Virusinvasion des Leberparenchyms zu denken. Die Hepatitis Virusinfektion wurde damit alle uns interessieren den Möglichkeiten einer Wirts Virusbeziehung in sich vereinen. Die Reaktivierung einer echten inapparenten Infektion ist aber nur für die erstgenannte Form eines Reaktionsablaufes in Erwägung zu ziehen. So wenig sie dafür von vornherein abzulehnen ist, so sehr fehlen uns aber bisher ausreichende Beweisunterlagen für ihr Vorkommen. Rekapitulieren wir nun abschließend unseren Überblick über die Stellung der inapparenten Infektion innerhalb der angeführten Virusinfektionen, so kommen wir zu folgender

§ Zusammenfassung

Eine inapparente Virusinfektion ist unter Zugrundelegung unserer heutigen Kenntnisse über die Pathogenese der Viruserkrankheiten aus schließlich für jene Infektionen vorbehalten, bei welchen die Wirts Erreger Auseinandersetzung in Form eines akuten zyclischen Prozesses erfolgt und wobei eine echte Immunisierung gegen das infektiöse Agens eintritt. Hierfür können zahlreiche experimentelle klinische und immunologische Beispiele vorgelegt werden. Die zusätzliche Annahme eines echten Stumme Virusinfektionen, welchen keine echte Immunität folgt und wie sie z. B. bei der Theiler Virusinfektion der Maus bei der menschlichen Herpes Virusinfektion oder bestimmten Formen der Virus Hepatitis vorliegen können, erfüllen das Postulat der inapparenten Infektion nicht. Progrediente vom eigentlichen infektiösen Vorgang losgeloste und zunächst unschwerwiegend sich entwickelnde Prozesse im Gefolge einer Virusinfektion wie sie bei den post polymyktischen Zustandsbildern oder bei Spätfolgen einer Virushepatitis in Erscheinung treten können, sind ebenfalls von dem Begriff der inapparenten Infektion zu trennen.

III. Ursachen der Apparenz oder der Inapparenz einer Virusinfektion

1 Die Ausgangsbasis einer Unterscheidung der Ursachen von Apparenz und Inapparenz einer Infektion

Die Frage nach der pathogenen Wirkksamkeit eines infektiösen Agens bzw. nach den Gründen des Fehlens nosologischer Auswirkungen einer Infektion geht von der Klinik aus und stellt das Verhalten des infizierten

Zweifellos aber bestimmen die vom Wirt selbst ausgehenden Impulse nachdrücklich den Charakter und Verlauf eines infektiösen Prozesses wenn der Erreger auf Grund einer primär vorhandenen Empfänglichkeit des Wirtes infolge seiner ihm eigenen besonderen Fähigkeiten in dem Organismus angesiedelt ist. Die dabei eingreifenden Reaktionen sollen bei der Besprechung von Abwehr und Kompensation einer Infektion aufgeführt werden. Zuvor wollen wir uns mit einigen Voraussetzungen für derartige Reaktionen beschäftigen soweit darauf heute überhaupt eine Aussage möglich ist. Wir beruhen damit sicherlich Teilursachen für die bislang empirisch belegten Nachweise einer Disposition oder einer Resistenz.

Für Gewebekulturzellen konstatierten ROBBINS u. ENDERS [576] daß the factors influencing cellular susceptibility to virus infection are poorly understood. However fetal cells are generally less able to resist virus invasion and proliferation than mature differentiated cells arising from the same Anlagen. Die Vermutung daß der höhere Ribonucleotidgehalt proliferierender Zellen auch für die Virusmultiplikation eine besonders günstige Ausgangslage schafft ist bei diesem Fiktum nicht zu übersehen. Die höhere Empfindlichkeit gegenüber Virusinfektionen gilt aber nicht nur für die jugendliche Einzelzelle sondern sie besteht auch im Verbinde des jungen bzw. des Säuglingsorganismus. Zusätzliche wesentliche Ursachen dieser Gegebenheit sollen in anderem Zusammenhang besprochen werden.

Die Reaktionsfähigkeit eines Gesamtorganismus gegenüber Infektionen wird in erheblichem Maße durch Einflüsse von seiten des Hypophysen Nebennierenrinden Systems modifiziert. Auf eine Wiederholung der bekannten Systems vorzüglich durch die eindrucksvollen Versuche TOTTEN [691 692] gewonnenen diesbezüglichen Erkenntnisse kann hier verzichtet werden. Es soll lediglich darauf hingewiesen werden daß derartigen Einflüssen für die Auseinandersetzung eines Wirtes mit einem Virus eine Doppelrolle zukommt. Je nachdrücklicher sich das Hypophysen Nebennierenrinden System in einen infektiösen Prozeß einschaltet desto mehr werden zwar reaktive Leistungen des Wirtes gehemmt aber auch der Ausbreitung eines Erregers der Weg gebahnt bei dem obligaten Zellbefall im Verlaufe einer Virusinfektion bedeutet dies auf jeden Fall auch eine Ausbreitungsmöglichkeit des primär virus bedingten Schadens. Ein weniger ausgeprägter Einfluß des Hypophysen Nebennierenrinden Systems ermöglicht dagegen zwar eine heftigere Reaktion auf eine Virusinfektion schafft aber a priori bessere Voraussetzungen zu einer erfolgreichen Abwehr. Eine inapparente Infektion setzt — anthropozentrisch gesehen — eine zwischen diesen Extremen der Regulationsfähigkeit eines Wirtes liegende optimale Reaktionslage voraus.

Wir wissen heute außerdem daß einer Infektionsabwehr a priori weitgehend die Hände gebunden sind wenn der befallene Organismus nicht in der Lage ist die Erregerinvasion bzw. den erregerbedingten Schaden durch immunisatorische Gegenmaßnahmen einzudämmen eine solche fatale Situation liegt zwangsläufig bei der *Agammaglobulinämie* vor [111 112 325 353 755] Ob eine familiäre Disposition für Infektionskrankheiten wie sie z. B. von CZICKETI [141] und von MAL LARDI [457] für die Poliomyelitis diskutiert wird eine derartige Ursache haben muß einstweilen offen bleiben Auf der anderen Seite liegen Untersuchungsbefunde vor [302] welche besagen daß der menschliche Speichel mucoiden Substanzen enthält die zur Inaktivierung des Poliomyelitisvirus befähigt sind eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Receptor Enzym zerstörende Aktivität des Speichels soll dazu geeignet sein diese viruoiden Mucoidkörper unwirksam zu machen Es ist zu erhoffen daß bessere Erkenntnisse über das *Virus Zellreceptorsystem* zu welchem durch die fundamentalen Arbeiten von BURNET u. STONE [119 672 673] ein Zugang verschafft worden ist grundsätzliche Aufschlüsse über das Resistenzproblem gewonnen werden können Für animalische Virus Wirts Beziehungen sind hierzu unter anderem wertvolle Untersuchungsergebnisse von KLECK u. Mitarb. [380] mitgeteilt worden Aus ihnen darf mit einiger Wahrscheinlichkeit geschlossen werden daß die Zellreceptoren für das Influenzavirus mit Acetylneuraminsäure identisch sind Möglicherweise wird die primäre von dem System der spezifischen Antikörperbildung unabhängige Empfänglichkeit oder Resistenz eines Wirtes für eine Virusinfektion von dem Vorhandensein oder Mangel derartiger in ihrer chemischen Konstitution verhältnismäßig einfacher Substanzen beeinflußt Über eine mit der Blutgruppe B einhergehende Verstärkung der Poliomyelitis Virusneutralisationsfähigkeit beim Menschen berichten JUNGBLUT u. SMITH [341 344] Und mit dem Alphaglobulin *Properdin* [544 545] ist im Serum des Menschen und höherer Tiere ein substantiell definierter Faktor gefunden worden welcher für die Infektionsabwehr von größter Bedeutung zu sein scheint Nach bisher spärlichen Veröffentlichungen beruht die Properdinwirkung auf einer gewaltigen Steigerung der Unempfänglichkeit für bakterielle Infektionen [584 585] und in der Fähigkeit zur Virusneutralisation [593] Darüber hinaus wird auch vermutet daß Virulenzunterschiede infektiöser Agentien auf deren differierende Fähigkeit zur Absorption und Inaktivierung des Properdin zurückzuführen seien (ROWLEY) Damit trate auch hier die unlösbare Verknüpfung der Wirkungen beider Reaktionspartner in einem infektiösen Geschehen augenscheinlich zutage Und ebenfalls ist es letzten Endes eine Frage der Diktion ob derartige Faktoren zu den

Wir haben nun bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß bei cyclischen Virusinfektionen, welche in Form einer inapparenten Infektion verlaufen können, ein Antikörperanstieg als Ausdruck eines immunisatorischen Effektes gewertet werden kann, — ein Schluß der allerdings nicht den Rückschluß erlaubt, daß ein negativer Antikörpertest das Fehlen einer Immunität anzeigt. Es ist nämlich seit den vor etwa 60 Jahren durchgeführten Choleraversuchen von PFEIFFER u. MARX [510, 512] sowie Studien über die Typhusimmunität [135] u. a. m. und der zusammenfassenden Darstellung solcher Probleme durch v. DUNGERN [176] bekannt, daß eine mehrfache, auf angemessene Zeitabstände verteilte Antigenezufuhr die Antikörperbildung um ein Vielfaches jenes Titers emportreibt, der mit einer einzigen Applikation der gesamten Antigenmenge erreicht wird. Dieses auch bei der Diphtherietoxin Verabreichung an Pferde [239 u. a. m.] sowie beim Menschen [140] bei der Pertussis [61] und bei anderen Antigenezufuhren im allgemeinen, bei Erregertoxinwirkungen und Infektionen im besonderen festgestellte Phänomen ist in jüngster Zeit im Rahmen von immunologischen Prüfungen der Wirksamkeit kürzlich entwickelter Poliomyelitis Impfstoffe, über welche im deutschen Schriftum zusammenfassend von HAAS, KELLER u. KIKUTH [254] berichtet worden ist, unter der aus kommerziellen Sphären entlehnenen Bezeichnung „booster“ Effekt Gegenstand erneuten Interesses geworden, diesem Effekt unterstellt SALK [601] im gleichen Zusammenhang die „Hyperreaktivitäts Theorie“ eines Impfschutzes. Es handelt sich dabei um die Fähigkeit eines Organismus, bei einem Antigenkontakt nicht nur für die gegebene augenblickliche Situation monospezifische Antikörper zu bilden sondern darüber hinaus sozusagen die bleibende „Information“ (informare = einprägen!) zu erhalten wie diese Antikörper bei einer späteren Wiederholung eines gleichartigen Kontaktes in kürzester Frist und in größtmöglicher Menge zu produzieren seien. Mit anderen Worten: Durch die vorausgegangene Infektion oder durch eine diesem Prozeß entsprechende Antigenezufuhr kann ein empfänglicher Wirt in die Lage versetzt werden bei einer gleichartigen späteren Infektion in einer Weise zu reagieren, daß eben die zur Autosterilisation hinführenden Vorgänge die pathogene Wirkfähigkeit des Erregers „uberrunden“ und sie somit nicht zur Wirkung kommen lassen. Das gilt auch für solche Situationen, in welchen zum Zeitpunkt der neuerlichen Infektion die Serumantikörper unter die Grenze der Nachweisbarkeit abgesunken sind, die vorhandene Information zur sofortigen Neubildung kann dann ausreichen um bei einem Antigenanstoß eine Immunität zu demonstrieren. Diese Erscheinung wurde schon von PFEIFFER u. BESSAU [541] als „dynamischer Immunitätszustand“ bezeichnet, eine Begriffsbildung welche in der Verbindung von Dynamik und Statik zwar nicht ganz glücklich ist, aber doch das Wesentliche erfaßt, und von der — etwas pointiert — gesagt werden

kann daß sie eine Situation darstellt in welcher die inapparente Infektion die ernstlichste Verlaufsmöglichkeit der Auseinandersetzung zwischen einem Erreger und seinem Wirt ist v PFAUNDLER [539] hat diesen Vorgang bereits vor 30 Jahren als Frühroseelung eines infektiösen Prozesses bezeichnet

Auf Grund von solchen Beobachtungen verliert das gegen die Bedeutung von Antikörpern gerichtete Argument — es gabe Immunitätszustände ohne notwendige Antikörperfunktion — ganz erheblich an Überzeugungskraft Der Antikörperfunktion soll damit in dem Mechanismus einer Immunität keineswegs eine Monopolstellung eingeräumt werden Das schließt aber nicht aus daß ihr Nachweis als wichtiger Indicator für die Entwicklung einer Immunität angesehen werden kann wie dies KELLER [355] am Beispiel des Keuchhustens ausführlich dargestellt hat Die oben skizzierten Phänomene lassen nun erkennen daß die Existenz und Wirkung von Antikörpern bei den hier diskutierten Virusinfektionen — gemessen an ihrer Nachweisbarkeit — eher unterwertet als überschätzt werden Andererseits werden mit der Anerkennung einer inapparenten Infektion auch die von DOERR [169] referierten Einwände haltlos daß spezifische Antikörper gegen unterschiedliche infektiöse Agentien in Serien von Menschen und Tieren ohne klinisch apparenten Kontakt gegen die Notwendigkeit eines Erwerbes durch echte biologische Auseinandersetzung sprachen

Wenn die Verfolgung der Ursachen für inapparente Virusinfektionen bei den bisher genannten grundsätzlichen Verhaltensweisen und Abwehrmaßnahmen eines Organismus immer wieder auf die Schutzfunktion von Antikörpern stößt bzw von ihnen ausgeht so soll deshalb — um dies noch einmal zu wiederholen — die Antikörperwirkung weder mit der Immunität identifiziert werden noch darf in einer schnellen und ausreichenden Bildung protektiver Antikörper die einzige Ursache für den inapparenten Verlauf einer Infektion gesehen werden Das Zusammenspiel zentralnervöser und vegetativer Steuerungen [578 579 628 629 640] mit metabolischen und hormonalen Regulationen [610 611 691 692] cellularen Leistungen [208 332 479 u v m] und anderen Funktionen ist bei solchen Vorgängen nicht zu bezweifeln Was die cellularen und geweblichen Aktionen betrifft so haben sie sicherlich einen primären Einfluß auf das formale Erscheinungsbild unter welchen ein infektiöser Prozeß abläuft Ihre wirksamste funktionelle Abwehrleistung ist aber — auch wenn man dem formalen Substrat einer Entzündung einen primitiven Abwehreffekt zuspricht — auf Antikörperwirkungen aufgebaut deren Bildung ist allerdings wie auch von seiten der pathologischen Morphologie [427] betont worden ist eine orthische Eigenschaft der Zelle Es ist dabei gleichgültig ob ein solcher Vorgang den gesamten Organismus erfaßt oder auf Teilbereiche beschränkt bleibt wie bei der

ausschlaggebender Bedeutung für unsere Betrachtung ist nun daß im Verlaufe einer mit einem Interferenzeffekt einhergehenden Mehrfachinfektion die immunisatorischen Bestrebungen des Wirtsorganismus durchaus erfolgreich sein können. Damit ist auf dem Boden einer Interferenz grundsätzlich die Möglichkeit zur Realisierung inapparenter Infektionen geschaffen. Vor diesen Hintergrund gestellt erscheinen die Kombinationsmöglichkeiten von Art, Massivität und Zeitfolge der verschiedenartigsten Infektionen denen ein empfängliches Individuum in seinem fortwährenden Kontakt mit der Umwelt ausgeliefert ist zu einem wahrhaften Schicksalsgang dramatisiert.

Eine Interferenz variiert also die Ausgangssituation eines Individuums gegenüber einer Infektion, sie modifiziert aber auch einen bereits an gelaufenen infektiösen Prozeß. Das gleiche gilt für die Einwirkung von Traumen und körperlichen Schäden in ihrer Beziehung zu zahlreichen Virusinfektionen. Auch hierüber bietet die in Kasuistik und experimenteller Forschung besonders eingehend untersuchte Poliomyelitis aufschlußreiche Beispiele. Wenn auch von HORSTMANN [307] an Hand einer latamnestischen Analyse von 411 poliomyelitischen Erkrankungsfällen der Einfluß körperlicher Vorbelastungen auf die Schwere eines klinischen Verlaufes sehr skeptisch beurteilt wird, so unterstreichen doch die Mitteilungen anderer Autoren [56, 271, 320, 356, 357, 508, 592, 664, 754 u. a. m.] die Bedeutung von Vorschaden, Traumen und übermäßiger körperlicher Beanspruchung für das Erscheinungsbild der infektiösen Auseinandersetzung. Diese Beurteilung wird durch eine experimentelle Studie von ROSENBAUM u. HARRORD [583] gestützt. Diese Autoren hielten Mäuse einen Tag vor bzw. in den Tagen nach einer intracerebralen *Lansing* Poliomyelitis Virusinfektion jeweils über 8 Std. pro Tag unter dauernder Bewegung in einer Tretmühle. In insgesamt 7 Versuchsserien wurde bei diesen Tieren eine beträchtliche Erhöhung der Paralyse- und Todesrate gegenüber nicht belasteten aber gleichartig infizierten Tieren beobachtet. Über gleichartige Versuchsergebnisse berichteten LEVINSOHN u. Mitarb. [428] bei Prüfung des Einflusses von kalter und körperlicher Überbeanspruchung in der Tretmühle oder Lauftrammel auf den Verlauf der experimentellen Poliomyelitis Virusinfektion des Affen (*macaca mulatta*). Aber auch bei anderen Virusinfektionen wird die Bedeutung eines Vorschadens für den Schweregrad klinischer Manifestationen diskutiert, so wird beispielsweise von PETRILOWITSCH [536] an Hand mehrerer klinischer Beobachtungen darauf hingewiesen, daß bei Fällen von Grippe Enzephalitis die Anamnese stets einen früher durchgemachten Hirnschaden aufdeckte und von NIKOLITSCH [504] wird in 10 Rabiesfällen das Ereignis physischer oder psychischer Traumen als begünstigender Faktor für die klinische Erkrankung angenommen. Die Bedeutung physischer Belastungen als Voraussetzung für eine Viruserkrankung wird auch bei der

infektiosen Anämie der Pferde offenbar Nach BELLER u SCHWARZ MAIER [60] erkrankten im Frühjahr nur solche Tiere, welche im Winter zu schweren Arbeitsleistungen (z. B. Holzauf- und abfuhr) herangezogen worden sind. Eine Saisonabhängigkeit ist daraus nicht abzuleiten, da schwere Belastungen durch Frühjahrs Feldbestellungen und sommerliche Erntearbeit das Leiden ebenfalls auslösen können, bei wenig beanspruchten Pferden verläuft die Infektion dagegen inapparent. Eine ungünstige Voraussetzung für den Verlauf einiger Virusinfektionen muß auch in der Schwangerschaft gesehen werden. Dies ist an Hand eines größeren Materials besonders für die Poliomyelitis [17, 96, 468 555 732, u. a. m.] nachgewiesen, im Tierversuch wurde die gleiche Feststellung sowohl bei der Lansing Poliomyelitis der Maus [122] und auch bei der St. Louis Encephalitis Virusinfektion der Maus gemacht [298]. Nach unseren heutigen Kenntnissen besteht auch eine Beziehung zwischen der Tonsillektomie oder Impfprozeduren bzw. Injektionen und dem Auftreten klinischer Erkrankungen im Gefolge einer Poliomyelitis Virusinfektion. Überblicken wir die Vielzahl von klinischen Beobachtungen, statistischen Auswertungen und experimentellen Untersuchungsergebnissen über den Zusammenhang zwischen Auftreten von paralytischen Poliomyelitisfällen und Tonsillektomie [15 16, 36, 56 228, 453, 481 531 535, 623, 624 716 733 746 u. a. m.] so darf heute folgendes postuliert werden. Eine zurückliegende Tonsillektomie kann zwar nicht eindeutig als Schrittmacher für die paralytische Krankheit beschuldigt werden, wenn jedoch eine Poliomyelitis bei einem vor nicht allzu langer Zeit tonsillektomierten Poliomyelitisvirus empfänglichen Individuum auftritt, so ist die Wahrscheinlichkeit einer bulbären Verlaufsform viermal so groß [535] als bei nicht tonsillektomierten. Für eine Häufung manifester Schäden nach Impfprozeduren in zeitlichem Zusammenhang mit einer Poliomyelitis Virusinfektion sprechen sowohl experimentelle Studien [56 482, 716] als auch die Ergebnisse katamnästischer Untersuchungen, welche von ANDERSON u. SKAAR [19] an 2700 Erkrankungsfällen im Verlaufe einer Epidemie in Minnesota im Jahre 1946 durchgeführt worden sind. Nach diesen letztgenannten Erhebungen bestand bei Poliomyelitiskranken, die bis zu einem Monat vor Krankheitsbeginn eine Impfinjektion erhalten hatten, eine eindeutige Beziehung zwischen Lokalbereich der Antigen Applikation einerseits und Lokalisation sowie Schweregrad der Lähmungen andererseits. Diese Ergebnisse sind durch gleichartige Prüfungen von GRANT [249] 1953 bestätigt worden. Eine Einzelbeobachtung von FARMER [187] bei poliomyelitiskranken einjährigen Zwillingen, von denen der eine nach intramuskulärer Penicillininjektion in dem Segmentbereich des Injektionsbezirkes den Befund einer schweren Paralyse bot, das andere Kind dagegen lediglich passagere Lähmungszeichen erkennen ließ, gibt einen Hinweis dafür, daß die Provokation einer Fremdstanzinjektion

allein im Sinne einer Begünstigung manifester Infektionen wirksam werden kann. Diese Vorstellung ist durch experimentelle Modelluntersuchungen von TRUFFA u. HODES [700] unterbaut worden. Danach treten in Rückenmarksegmenten des Kaninchens nach unspezifischer Reizung der zugehörigen Peripherie (Crotonolinjektionen!) Hyperämie, Stase sowie Extravasate auf, derartige teils nur verzögert rückgebildete Reaktionen schaffen nach Ansicht der Autoren eine günstige Voraussetzung für den nachfolgenden poliomyelitischen Prozeß. Über eine Provokation sonst stummer Infektionen mit anderen encephalitogenen Viren berichtete KINGS [374] bereits 1940 bei jungen Mäusen, welche mit dem Virus fixe der equinen Encephalomyelitis oder dem St. Louis Encephalitisvirus infiziert worden waren. konnte eine klinische Erkrankung durch zusätzliche intraperitoneale Verabreichungen kleinster Gelatinemengen ganz erheblich gefordert werden. Auch Röntgenbestrahlungen sind dazu geeignet wie aus Mittellungen von CHEFVER [129], MARCUS u. DONALDSON [459] sowie von SCHMITT u. THIERFELDER [654] zu entnehmen ist. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Röntgenstrahlen, Einwirkungen und immunisatorischen Leistungen nach Tetanus Toxoid beschickung [630] lassen erkennen, daß eine nachweisbare Immunschwäche eine Funktion der Bestrahlungintensität ist. Für einen ganzen Teil dieser vorerst nur beziehungslos nebeneinander zu stellenden Gegebenheiten und Erscheinungen finden sich möglicherweise in einem weiteren von seinen Ursachen her in diesem Kapitel bereits schon einmal berührten Phänomen ein Bindeglied. Es ist im Tierexperiment sowohl für die Poliomyelitis Virusinfektion [27, 28, 32, 90, 93, 177, 690, 621] als auch für andere encephalitogene Viren wie das Rifttalfeber Virus [196] für einige afrikanische Arthropod-borne Viren [638] sowie für Coxsackie Viren [370] und auch für Grippeviren [369] nachgewiesen worden, daß Cortison Applikationen in zeitlichem Zusammenhang mit einer solchen Virusinfektion nicht nur dazu in der Lage sind, die klinischen Manifestationen bei empfänglichen Wirten ganz erheblich zu verstärken, sondern auch bei sonst apparent unempfindlichen Individuen die Erkrankung zu provozieren. Es wäre denkbar, daß in diesen als stress Situationen figurierenden Modellsuchen der Schlüssel zum Verständnis der angeführten Steigerungen eines Virusinfektionsprozesses durch heterogene Fremdeinflüsse zu suchen ist, wobei eine Depression immunbiologischer Vorgänge den Wirt darin hindert, die Auseinandersetzung mit dem Erreger in Form einer inapparenten Infektion zu absolvieren. Den besonderen lokalisatorisch und allgemein begünstigenden Momenten (Tonsillektomie, Injektionen, Überlastungen usw.) wurde dabei nicht nur eine sekundäre, schlimmstenfalls krankheitsmodifizierende Rolle zu kommen, da die genannten Einflüsse sich dadurch auswirken, daß auf

ihren Anstoß der *virusinfiizierte Organismus als Einheit sein Verhalten ändert*. Während eine epidemiologische Bewertung diesen Faktoren nur das Gewicht eines disponierenden Momentes unter der Voraussetzung der erfolgten Infektion als auslösender Ursache einräumt, muß diese Bewertung umgekehrt werden, wenn klinische Gesichtspunkte in das Zentrum der Betrachtung gestellt werden [37]: die Infektion mit dem jeweiligen Virus ist dann das disponierende Moment, welches die Voraussetzung dafür schafft, daß bei Hinzutreten einer auslösenden, infektionsunabhängigen Ursache die Infektionskrankheit manifest wird. Eine Rückschau auf die besprochenen und angeführten Ursachen der Apparenz oder Inapparenz einer Virusinfektion erlaubt uns die nachfolgende

5 Zusammenfassung

Die Ursachen der Apparenz und Inapparenz einer Virusinfektion sind in Variationen der Wechselwirkungen zwischen Erreger, infiziertem Organismus und infektionsunabhängigen dritten Einflüssen zu suchen. Schon die Voraussetzungen einer Virus-Wirts-Beziehung können infolge wechseln dem primären Empfänglichkeitsgrad, unterschiedlicher Erregeradaptation, differierenden Infektionsrouten bzw. Hodogenese oder verschieden großer Infektionsquanten uneinheitlich sein. In einer vordringlich durch Lebensalter vorangegangenen gleichartigen Antigenkontakten und passivem Schutz bestimmten Fähigkeit zu einer aktiven Immunisierung vor Wirksamwerden erregerbedingter Läsionen einerseits und in einem ausreichenden funktionellen Kompensationsvermögen entstandener Schaden andererseits werden die Ursachen der Inapparenz einer Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger erblickt. Verschiebungen dieser Größen in Richtung einer relativen Immunisierungsverzögerung oder einer Überforderung der Kompensationsfähigkeit entstandener Schaden haben dann die Manifestation klinischer Erscheinungen zur Folge. Ein Teil der infektionsunabhängigen Einflüsse auf das Infektionsgeschehen beruhen auf solchen Überlastungen; von anderen ist die Pathogenese ungeklärt. Unter Fremdeinflüssen, welche einen Infektionsverlauf in den Bereich einer unentschiedenen Auseinandersetzung zwischen Erreger und Wirt zu drängen vermögen, sind vordringlich Interferenzeffekte infolge von Mehrfachinfektionen zu nennen.

IV. Gewebliche Reaktionen bei inapparenten Virusinfektionen

Eine Besprechung der geweblichen Korrelate von Virusinfektionen war in den bisherigen Betrachtungen bewußt zurückgestellt worden. Der Grund für diese Ausklammerung mag darin gesehen werden, daß Beobachtungen und Erkenntnisse über das gewebliche Verhalten im Verlaufe

einer — die apparente Gesamtleistung eines Organismus *nicht* wesentlich beeinträchtigenden — Wirts Virusauseinandersetzung von so grundsätzlicher Bedeutung für die Beurteilung derartiger Prozesse sind, daß uns eine besondere Behandlung solcher Fragen angemessen erscheint. Es geht dabei in unserer auf die Basis der Klinik gestellten Darstellung ganz besonders um die Frage, ob und inwieweit für eine inapparente Virusinfektion die Annahme einer Krankheit (,maladie aiguë“ nach NICOLLE) erlaubt ist. Die Definition des Krankheitsbegriffes wie sie uns von hervorragenden Beobachtern vorgelegt worden sind, erlauben keine einheitliche Beurteilung der inapparenten Infektion in ihrer Stellung zur Krankheit. Wenn KRELL [411] sagt, daß ,Krankheit die Gestaltung von Lebensvorgängen unter besonderen Bedingungen“ sei, dann kann die inapparente Infektion in diesem Postulat durchaus ihren Platz beanspruchen, dies ist aber schon nicht mehr so ohne weiteres möglich, wenn man von der Krankheitsdefinition ASCHOFFS [30] ausgeht wonach ein kranker Organismus ein solcher mit verminderter Leistungsfähigkeit ist. Aus dieser Gegenüberstellung wird klar, daß wir weder von klinischer noch von anatomischer Seite einen allgemeingültigen Krankheitsbegriff aufstellen können. Es gibt keine Definition für Krankheit, so wenig wie eine für Leben. Die Unsicherheit dieser Beurteilung steht vermutlich auch hinter den von RIVERS [573] inaugurierten Einschränkungen der KOCH HENRIE'schen Regeln bei Virusinfektionen, wobei — wie bereits angeführt — statt der klinischen Krankheit und des Erregernachweises lediglich der Antikörperbefund für die Anerkennung des Infektionsablaufes verlangt wird. Den Bedürfnissen des klinischen Arztes trägt diese summarische Erfassung eines infektiösen Prozesses nicht ausreichend Rechnung, dies wird sich an Beispielen über die Auswirkungen inapparenter Infektionen (Kapitel V) zeigen lassen. Es muß daher in unserem Bestreben liegen, tiefere Einblicke in die Geschehensabläufe während inapparenter Infektionen zu gewinnen, um deren klinischen Bedeutung gerecht werden zu können. Hierfür ist es ratsam, sich zunächst die grundsätzlichen geweblichen Verhaltensweisen eines Wirtsorganismus im Verlaufe von Virusinfektionen vor Augen zu führen.

1 Allgemeine gewebliche Reaktionsweisen auf Virusinfektionen

Die Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Viruskrankheiten von Mensch und Tier ist im deutschen Schrifttum der jüngsten Zeit von HEINLEIN [279], NAUCK [497] und ROHRER [577] abgehandelt worden. Diese Darstellungen gehen mit RIVERS [572] konform, indem sie die primären morphologischen Substrate einer Virusinfektion auf das *cellulare* Verhalten mit den Möglichkeiten eines degenerativen, eines hyperplastischen bzw. proliferativen und schließlich eines zuerst hyperplastischen Prozesses mit nachfolgendem Umschlagen in die Zelldegeneration

beziehen. Die verschiedenen formalen Erscheinungsbilder sind nach NAUCK wesentlich Ausdrucksformen der Eingriffsintensität eines Virus in das innere Gefüge einer Zelle. Tiefgreifende Störungen und Mitosehemmungen sind von der Zellnekrose und Lysis gefolgt. Schwächere Einwirkungen können zu Proliferation und Hyperplasie stimulieren, erst nach Überschreitung der cellularen Leistungsfähigkeit folgen hierbei Zelltod und -auflösung nach. Alle diese pathognomonischen Erscheinungen sind, wie NAUCK nachdrücklich betont hat und wie auch von DOERR [163] hervorgehoben worden ist, keineswegs spezifisch für die Virusätiologie eines cellularen Schadens, sie stellen eigentlich weniger eine „scharfe Charakteristik der Viruseffekte“ als vielmehr eine „Aufzählung der überhaupt möglichen Zellreaktionen“ (DOERR) dar. Auch die Vorstellung, daß die aufgeführten cellularen Verhaltensmöglichkeiten durch ein zusätzliches Auftreten von intranucleären oder cytoplasmatischen Einschußkörperchen eine spezifische morphologische Markierung erhalten konnten, ist nur in engen Grenzen erlaubt. Nach unserem heutigen, kürzlich von KOHLER [337] zusammenfassend dargestellten Wissen sind Bildungen von Einschußkörperchen durch viele und extrem unterschiedliche chemische und physikalische Ursachen möglich, ihr diagnostischer Beweiswert ist damit bis auf wenige Ausnahmen gering. Im Rahmen unseres Themas können wir diese Fragen deshalb unberücksichtigt lassen. Dies gilt jedoch nicht unbedingt auch für das Problem der Elementarkörperchen. Die *Großenordnungen infektiöser Einheiten, welche inapparente Infektionen verursachen können*, liegen zwar in submikroskopischen Dimensionen; neuere elektronenoptische Gewebestudien von virusinfizierten Formationen [43—46, 123, 561, 565] berechtigen jedoch zu der Hoffnung, daß mit entsprechenden Ausweitungen des Erfassungsbereiches einer Gewebsmorphologie wertvolle Aufschlüsse über apparent reaktionsarme Virus-Zellbeziehungen gewonnen werden können, ein Beginn hierzu ist durch Untersuchungen von BANG [44, 45] in der Beobachtung des Newcastle Virus in unterschiedlichen Zellen gemacht.

In der Beurteilung entzündlicher Gewebsreaktionen im Verlaufe einer Virusinfektion befinden wir uns ebenfalls in einer zwiespaltigen Situation. Zweifellos sind exsudative und infiltrativ mesenchymale Prozesse sehr häufig als sekundäre Folgen der primären virusbedingten Zellirritationen anzusehen. Andererseits kann die besondere Eigenart mesenchymaler Reaktionen im Verlauf vieler Virus-Wirtsausgleichssetzungen nicht übersehen werden. So haben NETTLESHIP u. FLITCHER [499] die entzündlichen Reaktionen bei poliomyelitischen Nervengewebsschaden in neueren eigenen Untersuchungen als primär virusbedingt angesprochen, GANASINSKI [229] beurteilt auch cellular infiltrative Prozesse im Mesencephalon des Schafes nach Infektion mit Rabies fixe Virus als direkte histiocytäre Systemreaktion auf die Virusinfektion. Besondere Beachtung

retothelialen Systems die experimentelle periphere *Lansing* Poliomyelitis virusinfektion der Maus im Sinne eines beschleunigten und verstärkten pathogenen Effektes modifiziert dann ist man geneigt von einer weiteren Verfolgung der sich hierbei ergebenden Fragestellungen tiefere Einsichten in Hintergründe der Zellvulnerabilität durch ein Virus zu erwarten

Eine Überprüfung virusbedingter Gewebsveränderungen in Hinsicht auf ihre Bedeutung für klinische Symptome und die sich daraus ergebenden Ableitungen asymptomatischer morphologischer Veränderungen bestätigen nachdrücklich und in zahlreichen Abwandlungen die in diesem Abschnitt behandelten Phänomene Damit hat — wie zu zeigen sein wird — die Pathomorphologie inapparenter Virusinfektionen oder asymptomatischer Teilschaden in dem System geweblicher Reaktionen weisen auf Virusinfektionen keine Sonderstellung vielmehr bilden sie in hohem Maße einen Rückhalt für die oben genannten Vorstellungen

2 Symptomarme oder symptomlose morphologische Reaktionsformen im Verlaufe von akut-typhischen Virusinfektionen

Es ist nicht die Aufgabe dieser Darstellung eine Beschreibung der für die jeweilige Krankheit verantwortlichen morphologischen Korrelate von Virusinfektionen zu wiederholen Vielmehr soll uns hier nur interessieren ob und in welcher Form derartige bzw andersartige oder zusätzliche Veränderungen auch ohne klinische Auswirkungen auftreten können Wir können auch hier von dem Beispiel der Poliomyelitisinfektion ausgehen Vor annähernd 25 Jahren haben PETTE DEMME u KONNYEY [537] im Affenexperiment den histologischen Befund einer Poliomyelitis anterior ohne klinische Zeichen der zugehörigen Krankheit nachgewiesen Dieser inzwischen vielfach bestätigte experimentelle Befund [84 89 u a m] ist auch bei der Maus erhoben worden [225] nach umfangreichen Studien von BODIAN [85] BAKER BROWN CORNWELL MATZKE u Mitarb [39—41 110 464 465] sowie von KALM [348] ist er auch für die menschliche Poliomyelitis gültig Nach den Aussagen von KALM besitzen die verschiedenen nervösen Funktionssysteme (in der Abstufung motorisch extrapyramidal vegetativ) unterschiedliche Läsionsschwellen erst nach deren Überschreitung treten Abweichungen vom Normalverhalten auf Die Schwelle für motorische Funktionsstörungen kann nach Angaben von BODIAN [81 85] bei einer Ausfallquote von 30% zuständiger motorischer Einheiten liegen Die ebenso mühe wie verdienstvollen histologischen Aufarbeitungen des ZNS von über 100 poliomyelitischen Todesfällen und der Vergleich mit deren klinischen Symptomatik durch den Arbeitskreis von BAKER erbrachten den Nachweis daß die infektionsbedingten Ganglienzellläsionen ebenso wie infiltrative Reaktionen in allen Gehirnbereichen ein Vielfaches der

funktionellen Ausfälle ausmachen es wird dabei allerdings nachdrücklich darauf verwiesen daß ein Teil solcher Zellschaden vermuthlich auf dem Boden der krankheitsbedingten Hypoxie (Atemlahmungen¹) entstanden seien Damit ist für die nosologisch typischen Läsionsschwerpunkte einer Virus Wirtsbeziehung grundsätzlich der Beweis einer Möglichkeit klinisch mapparenter Auseinandersetzungen erbracht Die morphologischen Korrelate zusätzlicher Gewebsirritationen im Verlaufe polyomyelitischer Infektionen verstärken diese Beurteilung So ist bei 38 Sektionsbeobachtungen jugendlicher Polioomyelitiserkrankungen von ESPINOZA u. DAVERI [183] neben entzündlichen Lungenveränderungen durch Atemstörungen in 16 Fällen ein Status lymphaticus und in 5 Fällen eine interstitielle Myokarditis beschrieben worden Lymphatische und retikuläre Gewebsirritationen sind nach Angaben verschiedener Untersucher [121 231 636 u. a. m.] ein so charakteristischer Befund bei Polioomyelitis Sektionen daß BURROWS 1931 die Frage stellte Is polyomyelitis a disease of the lymphatic system? Die Antwort auf diese Frage ist inzwischen wie in Abschnitt I dieses Kapitels allgemein dargelegt und wie für die Polioomyelitis speziell durch den Nachweis des Erregers in lymphatischen Geweben beim Menschen gezeigt werden konnte [737] möglich geworden Ebenfalls ist durch eine Vielzahl von klinischen und anatomischen Untersuchungen die Frage einer Myokardbeteiligung im Verlaufe der Polioomyelitisvirusinfektion behandelt worden [170 175 202 346 416 527 603 604 639 653 679 707 738 751] Summarisch kann aus diesen Darstellungen entnommen werden daß das Myokard bei polyomyelitischen Infektionen in Form muskularer Schaden mit Aktionsstromabwandlungen und degenerativen sowie interstitiell entzündlichen Veränderungen beteiligt sein kann ohne daß dies klinisch zum Ausdruck kommen muß Im Tierexperiment ist unter verschiedenen Bedingungen eine primäre Empfanglichkeit des Muskel- und besonders des Herzmuskelgewebes für das Polioomyelitisvirus nachgewiesen worden [28 443] auch für die menschliche Polioomyelitis konnten entsprechende Hinweise durch Virusisolierungen aus diesen Geweben gewonnen werden [342 345] Unter Berücksichtigung der artiger Befunde bedeuten die oben angeführten Untersuchungsergebnisse nichts anderes als daß es sich dabei um inapparente Teilbereiche der Erreger Wirtsauseinandersetzung handelt deren unterschwelliger Verlauf eine krankhafte Störung des geweblichen Gefüges aber keineswegs ausschließt Von diesem Beispiel polyomyelitisbedingter Gewebsveränderungen können also Anhaltspunkte für die Berechtigung des NICOLLESchen Krankheitspostulates bei der inapparenten Infektion gewonnen werden

Auch von anderen Virusinfektionen liegen vereinzelte Mitteilungen geweblicher Läsionen bei inapparenten Verlauf-formen vor Das Studium eines cellularen Verhaltens nach Infektion mit avirulenten Viren

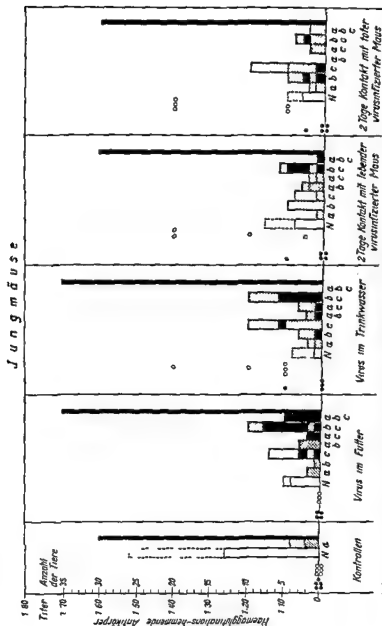


Abb 3a—c. Vergleichende Übersicht von histologischen Gehirngewebsreaktionen und der Bildung Hämagglutinations-hemmender Antikörper im Serum bei jungen und ausgewachsenen, teils tödlich erkrankten, teils inapparent wohl erkrankten Altinsekten 10 und 150 Tage nach unterschiedlichen natürlichen NIM-Virusinfektionsexpositionen (Virusinfektion und Kontakt mit infizierten Tieren) (Zelebrowitz, siehe Abb 3c S. 76)

Ausgewachsene Mäuse

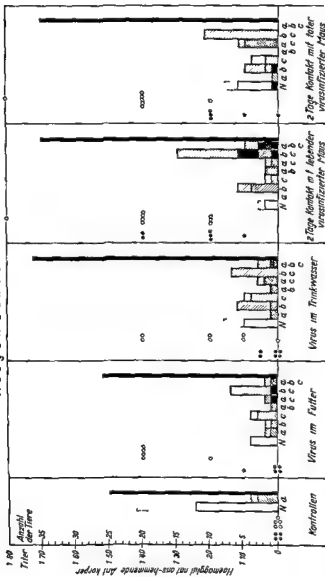


Abb. 5b



1 Normalbefund von Hirnrinde mit Übergang zum Striatum bei gesunder Maus (HIF 125x)

-N-

Zeichenerklärung

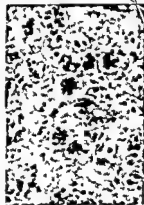
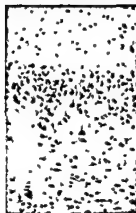
- a = Perivaskuläres Ödem
- b = Perivaskuläre Zellinfiltrate
- c = Ganglienzellschäden
- ab = Ödem und Zellinfiltrate
- ac = Ödem und Ganglienzellschäden
- bc = Zellinfiltrate und Ganglienzellschäden
- abc = Ödem, Zellinfiltrate und Ganglienzellschäden
- = gestorbene Tiere
- | = Gesamtzahl der Tiere der jeweiligen Versuchsgruppe



2 Frontallappen von Jungmaus 10 Tage nach MM Virusverfütterung. Eröffnung perivaskulärer Lymphspalten, perivaskuläre spongiöse Gewebeauflockerung, perivaskuläres Ödem (Marschall-Eidenfärbung nach KOLTSCHITZKY 100x)



3 Striatum von Jungmaus 10 Tage nach MM Virusinfektion durch Kontakt mit infizierter Maus (HIF 100x)



4 Pyramidenzellschicht von Jungmaus aus Zelluntergängen und Neuronophagien 10 Tage nach MM Virusverfütterung im Trinkwasser (Kresz-violett — 125x HIF — 400x)

Dünn ausgezogene Felder = Befunde zwischen 10 und 20 Tag nach Infektion

Stark ausgezogene Felder = Befunde bis 10 Tag nach Infektion

Titer hämagglutinationshemmender Antikörper

● = nach 10 Tagen
○ = nach 20 Tagen (Poolwerte)

Dieser der Columbia-SK-Virusgruppe zugehörige Erreger ist seit seiner Isolierung durch JUNGEBLUT u. DALLDORF [343] als ein nagerpathogenes Virus bekannt. Bei experimenteller Infektion dominieren im Erscheinungsbild der Tiererkrankung paralytische Symptome, das morphologische Bild wird dabei durch encephalitisches myositisches, besonders auch myokardische Veränderungen und Irritationen der lymphatischen Gewebe geprägt (Zusammenfassend bei GADZKE [218]).

Die in meinen Versuchen jeweils 5 Mäusen angebotene Virusmenge entsprach etwa 5×10^4 LD₅₀ bei intraperitonealer Virusapplikation 10 oder 20 Tage nach Beginn der Kontaktmöglichkeit mit dem Erreger wurden die apparent gesund erscheinenden überlebenden Tiere ausgeblutet und in Serum-Sammelgruppen von jeweils 2–4 Tieren der Titer spezifischer Hamagglutinations-hemmender Antikörper (Hammererythrocyten) bestimmt. Außerdem wurde das gewebliche Verhalten des Zentralnervensystems in Paraffin-stufenschnitten in HE-, Kresylviolet- und Virkscheidenfärbung (nach KULTSCHITZKY) kontrolliert. Gleichartige histologische Untersuchungen wurden auch bei den registrierten interkurrent paralytisch erkrankten und stets danach spontan gestorbenen Tieren aller Gruppen vorgenommen.

Zum Vergleich wurde sowohl für die ausgewachsenen als auch für die jungen Mäuse eine Kontrollgruppe von Tieren histologisch und serologisch untersucht, welche keinen experimentellen Viruskontakt gehabt hatten, sonst aber unter gleichen Bedingungen wie die übrigen Versuchstiere gehalten worden waren.

Die Ergebnisse der serologischen und histologischen Untersuchungen sowie die Häufigkeitsverteilung apparenter letaler Erkrankungen und die dabei nachgewiesenen geweblichen Reaktionsformen sind in der Abb. 3 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß nach Kontakt mit dem MM-Virus spezifische Hamagglutinations-hemmende Antikörper im Serum sowohl von jungen als auch von ausgewachsenen Mäusen und zwar bei diesen häufiger und mit höheren Titerwerten als bei jenen auftraten. Grundsätzlich ist damit die Infektion der Versuchstiere mit dem MV-Virus bewiesen. Es wird weiterhin ersichtlich, daß der Anteil letaler Tiererkrankungen (schwarze Felder) bei den Versuchsgruppen der Jungmäuse gegenüber den ausgewachsenen Mäusen überwog.

Bei der Beurteilung der histologischen Veränderungen im Gehirngewebe der untersuchten Tiere ging ich von den morphologischen Korrelaten dreier geweblicher Reaktions-Grundformen aus:

- a) perivaskuläre spongiöse Gewebsauflockerungen im Sinne eines lokalen Ödems
- b) cellulär-infiltrative Vorgänge mit Bevorzugung des Adventitiabereiches der Gefäße und
- c) parenchymatöse Veränderungen in Form von degenerativen Ganglienzell-Läsionen mit oder ohne sekundär mesenchymalen Begleitreaktionen.

Die Häufigkeitsverteilung derartiger Gewebsveränderungen bzw. ihrer Kombination in den Gehirnen der untersuchten Tiere ließen nun folgendes erkennen: Perivaskuläre spongiöse Gewebsauflockerungen waren nicht nur in dem Gehirngewebe der Virus-exponierten bzw. infizierten Mäuse sondern auch bei Kontrollmäusen nachweisbar. Derartigen Veränderungen konnte demnach bei der Bewertung geweblicher Auswirkungen nach MM-Virusinfektion keine Bedeutung beigemessen werden. Cellulär-infiltrative Prozesse und Ganglienzell-Schäden wurden nur bei den Versuchsmäusen, nicht aber bei Kontrolltieren aufgefunden. Im Gehirngewebe paralytisch erkrankter und gestorbener Tiere waren fast ausnahmslos neben mesenchymalen Reaktionen ausgedehntere Ganglienzell-Läsionen nachweisbar. Das Verhalten der Mäuse mit histologischem Normalbefund zu solchen mit pathologischen feingeweblichen Veränderungen lag sowohl bei Virus-exponierten

jungen als auch bei ausgewachsenen Mäusen zwischen 1:4 und 1:10. Bei den $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{10}$ der Tierkollektive, in welchen die Versuchsmäuse mit krankhaften geweblichen Befunden des ZNS behaftet waren, traten wiederum nur in der Minderzahl ernsthafte und apparente Krankheitszeichen zutage, mit größeren Variationen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen betrug der Anteil von apparent und letal erkrankten Jungtieren $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{3}$ und bei ausgewachsenen Mäusen $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{3}$. Damit blieben bei den Jungtieren etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{3}$, bei den ausgewachsenen Tieren etwa $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der zentralnervösen Gewebeschäden ohne auffällige Erscheinungen. Eine Beziehung zwischen den geweblichen Reaktionen und offenbaren Krankheitserscheinungen ließ sich aber daraus ableiten, daß — wie schon gesagt — die parenchymatösen und mesenchymalen Reaktionen bei den apparent erkrankten Tieren besonders stark ausgeprägt waren.

ß) Versuchsanordnung zu B

Untersuchungen über morphologische Allgemeinreaktionen (Kernvolumen-Variationen der Nebennierenrinde und lymphatische Gewebsveränderungen) sowie über Bildung Hämagglutinations-hemmender Antikörper (HIRST-Test) und über Gewebsveränderungen im Respirationstrakt der Maus bei apparter und inapparter Infektion mit PR 8 (A)-Grippe-Virus

In dieser Versuchsserie wurden ausgewachsene Mäuse von 6—8 Wochen Lebenszeit mit dem durch 53 Amnionpassagen Hühnerembryon adaptierten und weitgehend Maus apathogenen PR 8 (A) Grippe-Virusstamm infiziert. Der Hämagglutinations-titer des Stammes betrug 1:1280, jedes Tier erhielt einen Tropfen 1:50 verdünnter virushaltiger Amnionflüssigkeit in oberflächlicher Äthernarkose intranasal verabreicht. Einer weiteren Tierserie applizierte ich diesen Virusstamm unter gleichen Kautelen und Verdünnung in Form von Mäuse Lungengewebeextrakten, nachdem der Erreger durch 4 Mauslungen Blindpassagen wieder Maus pathogen geworden war. Zur Kontrolle wurden Mäuse desselben Mißes und Alters mituntersucht, welche lediglich Amnionflüssigkeit gesunder Hühnerembryonen erhalten hatten bzw. ohne eine Vorbehandlung in die Untersuchung einbezogen worden waren.

Am 1., 2., 4., 7., 12. und 20. Tag nach der Infektion wurden Gruppen von 9—15 der mit dem adaptierten Virus infizierten Tiere zur weiteren Untersuchung herangezogen. Die Untersuchungszeitpunkte der mit dem Maus pathogenen Erreger beschickten Tiere legte ich auf den 1., 2., 4. und 7. Tag nach der Virusinokulation fest. Die Normal Allantois Kontrolltiere wurden am 2., 7. und 12. Tag post infect untersucht.

Zu den gewählten Untersuchungszeitpunkten erfolgte die Ausblutung der Tiere. Die Seren einzelner, häufiger aber von 2—3 Tieren zusammen wurden danach mittels des HIRST Tests auf Nachweisbarkeit Hämagglutinations hemmender Antikörper gegen Grippe A Viren untersucht. Weiterhin wurden in den Nebennieren aller Tiere nach sofortiger Entnahme dieser Organe und 2-tägiger Fixierung in 5%igem Neutral Formol von 300 Zellen der äußeren Fasciculata Bezirke der Kerndurchmesser festgestellt und die prozentuale Verteilung der hierdurch ermittelbaren Kernvolumina aller Versuchsgruppen miteinander verglichen. Schließlich wurde das histologische Verhalten von Lungen- und Trachealgewebe, sowie von parabronchialen Lymphknoten und Milz der Tiere nach Fixierung in 5%igem Neutralformol in HF bzw. auch Mucicarmin und Kresylviolett gefärbten Paraffin schnitten kontrolliert.

Die Untersuchungsergebnisse sind in einer Übersicht auf den Abb. 4 wieder gegeben. Es ist daraus zu ersehen, daß sowohl nach intranasaler Infektion mit

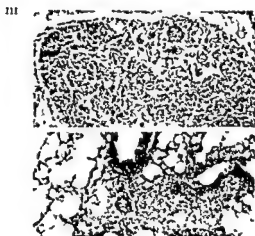
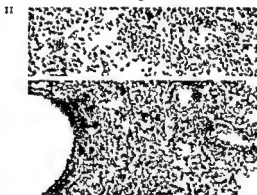
Maus pathogenem als auch mit Ei adaptiertem PR 8 (A) Grippevirus im Serum der Versuchsausde Hämagglutinations hemmende Antikörper vom 4. Tag nach der Virusinoculation an nachweisbar werden. In allen Kontrollserien verliefen die Antikörper Untersuchungen negativ. Dies spricht für eine Spezifität der Reaktion des Tests bei Grippe Virusinfektionen der Maus, der biologische Reaktionskontrakt zwischen den Versuchstieren und dem Erreger ist damit erwiesen. Zum gleichen Zeitpunkt fand ich nach Applikation des apparent Maus pathogenen Virusstammes in den Nebennierenrunden Änderungen der durchschnittlichen Zellkernvolumina im Sinne von Kernschwellungen, derselbe Befund war am 7. Tag nach der Infektion zu erheben. Die Tiere dieser Versuchsserie starben durchweg zwischen dem 8. und dem 12. Tag nach der Infektion, dadurch wurde eine weitere Verfolgung dieses Phänomens verhindert. Bei den Versuchstieren, denen der Ei adaptierte Grippe Virusstamm inoculiert worden war, wurden in weniger starker Ausprägung gleichartige Reaktionen der Nebennierenrinde am 7., 12. und 20. Tag mit Maximum am 12. Tag nach der Virusverabreichung vorgefunden. Nach intranasaler Instillation von Allantoisflüssigkeit normaler Hühnerembryonen blieben derartige Veränderungen aus.

Die histologischen Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse: 1. Tag nach intranasaler Instillation des Maus adaptierten PR 8 (A) Grippe Virus waren in dem abgeflachten und stellenweise luckenhaften Bronchialepithel vacuolige Zellveränderungen und eosinophile Nekrosen zu erkennen, die Zellkerne waren auffällig polymorph, teils geschwollen, teils geschrumpft oder auch in Zerfall begriffen. Die Lumina der deutlich erweiterten Bronchien und Alveolargänge enthielten vielfach reichlich krumelig schlierige eosinophile, mit Kernschutt untermischte Massen. Im peribronchialen Bindegewebe und in den stark odematös aufglockerten periarteriellen und perivenösen Gewebsbezirken fanden sich schwarmförmige lymphomonocytaire Zellanhäufungen. Milz oder Lymphknotenveränderungen wurden nicht nachgewiesen. Diese Veränderungen traten am 2. Tag nach der Infektion noch verstärkt in Erscheinung. Hinzu gesellte sich der Befund einer homogenen Eiweißfüllung großer Alveolarbereiche im Sinne eines Lungenödemes, einer starken venösen und capillären Stase sowie arterieller und phlebischer Gefäßwandveränderungen. In den Lymphknoten der Lungenwurzelbereiche fand sich ein kräftiger Sinuskatarrh. Die Milz ließ sich außer einer Follikelauflockerung eine erhebliche Blutfülle der Sinus erkennen.

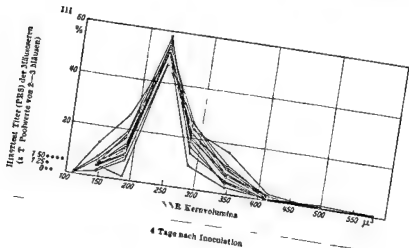
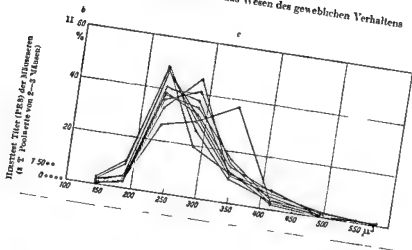
4. Tage nach der Infektion war das feingewebliche Bild der Lungen insofern stark verändert, als das Korrelate einer anormalen Organdurchblutung sich erheblich zurückgebildet hatten. Es herrschten jetzt neben peribronchitischen, phlebitischen und arteriellen Veränderungen Übergänge des Lungenödemes in pneumonische Infiltrationen vor. Das gewebliche Verhalten der Lymphknoten und der Milz entsprach etwa den Befunden des 2. Tages nach der Infektion.

7. Tage nach der Infektion hatten sich die pneumonischen Reaktionen bei den meisten Tieren noch erheblich verdichtet, durch eine inzwischen erfolgte überschießende und teils metaplastische Regeneration des Bronchialepithels und gleichartige Vorgänge an den Alveolardruckzellen traten in den Lungen von Tieren dieser Versuchsgruppe häufig zu den pneumonischen Veränderungen eindrucksvolle proliferative Reaktionen. In Lymphknoten und Milz fanden sich zu diesem Zeitpunkt starke Follikelauflockerungen, Sinuserweiterungen mit Lymphoklasien in den Follikeln und eine deutliche Polymorphie der Zellen des Grundreticulum als Zeichen irritativer Veränderungen.

Bei den Kontrollen des geweblichen Verhaltens von Mäusen, welche mit dem Ei adaptierten PR 8 (A) Grippevirusstamm infiziert worden waren, fand sich 1. Tag nach der Infektion eine Abflachung des Epithelbelages der weiten, teils mit Schleim



4 Tage nach Inoculation



Nachweis eines biologischen Reaktionskontaktes sollte dabei durch zusätzliche Untersuchung der Versuchstier Seren auf zunehmende Fähigkeit zur Neutralisierung des homologen Virusstammes geprüft werden

1—2 Tage alte Säuglingsmäuse 1—3 Tage alte saugende Meerschweinchen und 6—8 Wochen alte ausgewachsene Mäuse wurden mit Coxsackie A₁, A₂ oder A₃ Virus infiziert. Hierzu erhielten die Säuglingsmäuse 0.01 cm³, die Meerschweinchen 0.2 cm³ und die ausgewachsenen Mäuse 0.1 cm³ einer 1:1000 verdünnten virushaltigen Säuglingsmaus Muskel suspension subcutan injiziert. Die LD₅₀ von 0.01 cm³ des infektiösen Ausgangsmaterials lag für die Säuglingsmäuse in den benutzten Suspensionen bei Verdünnungen zwischen 10⁶ und 10⁸ (Methode nach REED u. MUECH (56'a)).

Die Untersuchungen der Säuglingsmäuse erfolgten etwa 24–40 oder 50 Std nach der Infektion zum letzten Zeitpunkt hatten die Tiere Streckklähmungen der hinteren Extremitäten und waren moribund. Die Untersuchungen der saugenden Meerschweinchen und der ausgewachsenen Mäuse erfolgte 1, 2, 3 und 4 Tage nach der Infektion. Alle diese Tiere machten keinen kranken Eindruck und ließen keine Verhaltensanomalien erkennen.

Von jeweils 3 Säuglingsmäusen zusammen bzw. von je 1 Meerschweinchen oder 1 ausgewachsenen Maus wurden 10–20 mg (Feuchtwicht) Skelettmuskulgewebe von Beugern und Aduktoren aus dem hinteren Extremitätenbereich präpariert. Für jede Untersuchungseinheit (Zeitpunkt Tierart Virusstamm) setzte ich so viele Tiere ein, daß ich durchschnittlich 6–11 Einzelwerte erhielt. Nach 4-stündiger Extraktion des Muskelgewebes bei –18° C in 10%iger NaCl Lösung wurde eine 8-stündige Dialyse des Extraktes im Zellophanschlauch gegen frische 10%ige NaCl Lösung durchgeführt. In Stichproben versicherte ich mich durch Nachweisversuch von anorganischem und säurelosem Phosphor (Molybdänblau Methode) daß

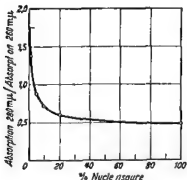


Abb. 5 Funktion von Absorptionsquotient Protein/Nucleinsäuren zu prozentualen Nucleinsäuregehalt einer Mischung beider Stoffgruppen (Nach O. WARBURG u. W. CHRISTIAN [728])

hiernach die niedermolekularen Bestandteile aus den Extrakten entfernt waren. Anschließend erfolgte eine UV-Absorptionsmessung der Extrakte bei den Banden 250–300 mμ. Aus dem Verhältnis der Absorption bei 280 mμ Absorption 260 mμ ermittelte ich den prozentualen Gesamt-Nucleinsäureanteil an den UV-absorbierenden extrahierten Stoffen. Ich legte diesen Werten Angaben von WARBURG u. CHRISTIAN [728] zugrunde, nach denen der relative Nucleinsäuregehalt als Funktion des Absorptionsquotienten Protein/Nucleinsäure eingesetzt wird (Abb. 5).

Parallel dazu wurde von allen Tieren entsprechendes Muskelgewebematerial nach Fixierung in 5%igem Neutralformol in HF- und Myofibrillenfärbung (HEIDENHAIN) an Paraffinschnitten untersucht. Außerdem wurde die Neutralisationskraft des Serums von jeweils 2 Meerschweinchen zusammen bzw. von 3 ausgewachsenen Mäusen zusammen 14 Tage nach Infektion gegenüber den homologen Virusstämmen geprüft. Hierzu ermittelte ich im Tierversuch die Depression der LD₅₀ durch Zugabe aliquoter Serum-mengen zu Virusverdünnungen. Für die Bestimmung der Infektionskraft jedes Sammelserum/Virus-Gemisches setzte ich 4 Säuglingsmäuse (insgesamt 576 Tiere) ein.

Die Untersuchungsergebnisse sind in der Abb. 6 dargestellt. Es ist daraus zu ersehen, daß der prozentuale Anteil von Nucleinsäuren an UV-absorbierenden

Substanzen in NaCl Extrakten von Muskelgewebe saugender Mäuse nach Coxsackie A₁ und A₂ Virusinfektion absanken am deutlichsten war dies nach A₁ Infektion zu beobachten. Die festgestellten Unterschiede der Werte gegenüber Normalkontrollen haben nach Ausweis der t Verteilung den Charakter einer echten Differenz (Tab 1). Nach A₂ Virusinfektion trat jener Effekt dagegen nicht sicher in Erscheinung. Bei infizierten saugenden Meerschweinchen wurden passager gleichsinnige Verschiebungen — auch nach Coxsackie A₂ Virusinfektion — vor gefunden. Demgegenüber sprachen die Befunde bei ausgewachsenen Mäusen für eine nur auf d o 24 Std Spanne nach A₁ Virusinfektion beschränkte relative Nucleinsäurevermehrung in den Extrakten und nach Coxsackie A₂ Virusinfektion für eine gleichartige Schwankung nach 48 Std, der eine deutliche Senkung zur Untersuchungzeit von 24 Std nach der Infektion vorangegangen war.

Tabelle 1 Statistische Differenzen zwischen dem prozentualen Nucleinsäuregehalt im NaCl Extrakt von Coxsackie A Virus infizierten Sauglingsmäusen saugenden Meerschweinchen oder ausgewachsenen Mäusen einerseits und zugehörigen Normalkontrollen andererseits

[Angewandt wurde die Methode der t Verteilung, Student Biometrika 6 1 (1908)]

Versuch Stunden	Zahl der Versuchs- t erpools	Mittelwert der Pro- zent Nucleinsäure im NaCl Extrakt von Skelettmuskulatur	t	g (= St Verhält- quotient)
<i>I Sauglingsmäuse</i>				
<i>Coxsackie A₁ Virus</i>				
Normalkontrolle	11	4.24 ± 0.93		
24—27	9	2.18 ± 0.92	5.34	> 1000 1
40—42	7	2.89 ± 0.62	3.46	> 100 1
48—50	8	2.32 ± 0.42	4.73	> 1000 1
<i>Coxsackie A₂ Virus</i>				
24—27	8	3.60 ± 0.81	1.6	< 20 1
40—42	7	2.64 ± 0.62	3.94	> 1000 1
48—50	11	2.79 ± 0.87	4.15	> 1000 1
<i>Coxsackie A₃ Virus</i>				
24—27	7	3.67 ± 0.86	1.48	< 20 1
40—42	9	3.31 ± 0.49	2.72	> 20 1
48—50	9	3.40 ± 0.25	2.63	> 20 1
<i>II Saugende Meerschweinchen</i>				
<i>Coxsackie A₁ Virus</i>				
Normalkontrolle	10	4.06 ± 0.36		
24	6	3.37 ± 0.19	4.45	> 1000 1
46—48	6	2.87 ± 0.49	3.03	> 100 1
64—72	6	3.15 ± 0.56	4.78	> 1000 1
86—92	6	3.00 ± 0.9	2.96	> 20 1

Meerschweinchen im Verlaufe einer inapparenten Coxsackie A Virusinfektion ohne Abnormalitäten des histologischen Verhaltens vorübergehende Änderungen im inneren Gefüge der Skelettmuskulatur eintreten wie sie auch in dem morphologisch und funktionell schwer geschädigten Muskelgewebe der Coxsackie A virusinfizierten Säuglingsmaus nachzuweisen sind

Versuchen wir die heuristischen und experimentellen Unterlagen über gewebliche Reaktionen bei inapparenten Virusinfektionen zu ordnen so kommen wir zu folgender

4 Zusammenfassung

Bei inapparenten Virusinfektionen können beträchtliche für die jeweilige Infektion charakteristische morphologische Veränderungen entstehen und eindeutige gewebliche Läsionen eintreten. Sie entsprechen in ihrer Eigenart grundsätzlich den geweblichen Schäden wie sie bei klinisch apparenten Erkrankungen im Verlaufe solcher Infektionen nachzuweisen sind. Darüber hinaus können beweisbare charakteristische Abweichungen vom geweblichen Normalverhalten bei inapparenten Virusinfektionen auch außerhalb des Bereiches morphologischer Darstellbarkeit liegen. Bei apparenten Erkrankungen im Verlaufe von Virusinfektionen pflegen die geweblichen Veränderungen nach Ergebnissen des Tierversuches umfangreicher und intensiver ausgeprägt zu sein als bei inapparenten Infektionen. Insgesamt besteht aber die Definition der inapparenten Infektion als akute Krankheit nach NICOLLE durchaus zurecht. Die Inapparenz oder Apparenz einer Wirt-Virusbeziehung ist letzten Endes lediglich eine Fiktion auf der Basis der konventionellen Beurteilung des Gesundheitszustandes unter Zugrundelegung des Fehlens oder Vorhandenseins offensichtlicher und störender Funktionsbeeinträchtigungen des Erreger befallenen Wirtes.

V. Auswirkungen inapparenter Virusinfektionen

In der Definition der inapparenten Infektion gehen wir davon aus daß ein Geschehen dieser Art eine *immunité plus ou moins durable* hinterläßt. Das ist also eine obligate und sehr erwünschte Auswirkung, sie beansprucht aber das Interesse des Klinikers erst in zweiter Linie, nämlich dann wenn für ihn epidemiologische Gesichtspunkte zur Geltung kommen. Im übrigen wird sich aber sein Augenmerk auf solche Auswirkungen richten die in den Bereich der Nosologie hineinragen, unsere Kenntnisse hierüber sind gegenwärtig aber noch sehr lückenhaft. Das liegt wohl in erster Linie daran daß die Überzahl unterschwelliger Infektionsverläufe weder mit einer klinisch ohne weiteres erkennbaren Beeinträchtigung der

organischen Leistungsfähigkeit belastet ist noch daß auf dem Boden eines solchen Geschehens bleibende Schäden manifest werden. Nach allem was wir bisher über inapparente Virusinfektionen gesagt haben brauchen wir uns mit dieser häufigsten und wünschenswerten Verlaufsform nicht mehr zu befassen und können uns den seltenen Abweichungen von diesem Verlaufstyp zuwenden. Die bisher vorgelegten bewiesenen Tatsachen und Indizien sowie die daraus ableitbaren Möglichkeiten erlauben bestenfalls den Entwurf eines Bildes welches aber zumindest dazu geeignet ist die Identifikation bisher unbeachteter auf der Basis einer inapparenten Infektion entstandener Phänomene und Effekte zu erleichtern. Mit einer Vertiefung der Einsicht in derartige Geschehensabläufe werden auch die daraus erhaltene oder gar notwendigen Folgerungen für Epidemiebekämpfungen und nicht zuletzt auch für Gutachtensfragen einen wünschenswerten und sinnvollen Ausbau erfahren können.

1 Klinische Auswirkungen inapparenter Infektionen im infizierten Wirtsorganismus

Daß bei einer inapparenten Virusinfektion vorausgesetzte Fehlen klinischer Symptome mußte korrekterweise alle möglichen nosologischen Folgen der Erreger Wirtsausinandersetzung umfassen. Es bedarf daher eines ausdrücklichen Hinweises wenn dieser Grundsatz durchbrochen wird. Dies kann bei Krankheitserscheinungen erlaubt sein welche zeitlich oder kausal mit einem infektiösen Prozeß zwar in unmittelbarem Zusammenhang stehen von dessen Eigentümlichkeiten aber so sehr abweichen daß es sich dabei mehr um eine Auswirkung der Infektion als um einen charakteristischen Teilbereich der Infektionskrankheit handelt. Für sie kann auch nicht in jedem Falle die Theorie HORTONs (299) angewandt werden daß die führenden Symptome stets unmittelbarer Ausdruck der Lokalisierung des betreffenden Infektionsstoffes seien.

Wir haben bereits in Kapitel II 2 auf Mitteilungen über hämolytische Syndrome im Zusammenhang mit Virusinfektionen hingewiesen. In einem Falle (184) handelt es sich um eine hämolytische Anämie bei einer an einem akuten Lupus erythematodesähnlichen Krankheitszustand leidenden Frau die kausale Verbindung der Erkrankung mit einer Virusinfektion wurde deshalb zur Diskussion gestellt weil drei Monate nach Einsetzen der ersten Krankheitszeichen aus dem Blut der inzwischen ausgeheilten Patientin ein Newcastle disease Virus isoliert worden war. Diese Beobachtung berechtigt isoliert betrachtet keineswegs zu einer ursächlichen Verknüpfung der klinischen hämolytischen Krankheit mit der nachgewiesenen Virämie sie ist jedoch im Zusammenhang mit anderen Beobachtungen bemerkenswert. Es gelang BERNAL u. Mitarb. (64 67) bei

einer Aufführung von Einzelheiten der einschlägigen bereits recht umfangreichen Literatur. Ein für unsere Betrachtung wesentliches Ergebnis dieser Übersichtsdarstellungen über die Häufigkeit und Erscheinungsformen der Virusembryopathien sagt aus (KUNTZFL) daß nach unseren heutigen Kenntnissen die Manifestationen einer Mißbildung des Kindes durch eine Virusinfektion der Mutter während der ersten drei Schwangerschaftsmonate am häufigsten durch das Rotelvirus droht, danach folgen das Polioomyelitisvirus und hiernach mit Abstand in engen Abstufungen Mumps, Masern, Grippe und andere Viren. Die experimentellen Prüfungen der hierfür verantwortlichen Reaktionen sind durch SCHEIDERGER [645] und vor allem durch TONDURY [689, 690] zusammengefaßt worden. Aus den Berichten dieser Autoren ist zu ersehen, daß die virusbedingten Störungen keineswegs erregerspezifisch sind. Vielmehr stellen sie dem Embryo adäquate Schädigungen dar (TONDURY) entsprechend der jeweiligen Entwicklungsphasenspezifischen Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe und Organe. Differenziert die Lokalisation der Entwicklungsschäden je nach dem Angriffszeitpunkt während der Embryonalentwicklung (Stundenplan der Mißbildungen — BOURQUIN). Schließlich verweist TONDURY nachdrücklich auf die Möglichkeit eines intrauterinen Absterbens solcherart geschädigter Früchte hin.

Die aus den angegebenen Befundermittlungen ersichtlichen drei Möglichkeiten:

1. des Abortes als Folge von Virusinfektionen fruhschwangerer Frauen
 2. der Entwicklungsstörung und späteren Mißbildung des Kindes aus der gleichen Ursache oder
 3. der manifesten Virusinfektionskrankheit des Neugeborenen bei Spätschwangerschafts- oder Dauerinfektionen
- sind grundsätzlich nicht daran gebunden, daß sich der mütterliche Organismus mit dem jeweiligen Erreger in Form der klinisch apparenten Infektionskrankheit auseinandersetzt. Die letztgenannte Form scheint nach den oben angeführten Berichten besonders bei Infektion mit jenen Viren (Herpes, Cytomegalie) einzutreten, wo fakultativ ein Dauerkontakt mit dem humanen Wirt angenommen werden kann, wo also keine inapparente Infektion im Sinne unserer Definition vorliegt. Offensichtlich kann auch eine Vaccineviruskrankheit (RUCKES) eines Neugeborenen ohne Erkrankung, jedoch erwiesenem Umgebungs-Viruskontakt der Mutter auftreten, ferner eine Coxsackie A Viruserkrankung (FREUDENBERG u. Mitarb.) oder eine Choriomeningitis (KOMROWER u. Mitarb.) durch Übertragung von der inapparent infizierten Mutter bei dem Kind manifest werden, und ebenfalls berichtet TWINING McMATH [705] von einer Neugeborenen Polioomyelitis, wobei der homologe Virusstamm aus dem Stuhl der klinisch völlig gesunden Mutter isoliert worden war. Aus der Darstellung von KUNTZEL [414] geht hervor, daß die Annahme

inapparenter Virusinfektionen während der Frühschwangerschaft mit den angegebenen fatalen Auswirkungen durchaus nicht von der Hand zu weisen ist und von Fall zu Fall zu Recht besteht. Auf der anderen Seite ist allerdings — wie wir schon sagten (Kapitel III 4) — bekannt, daß eine Schwangerschaft a priori dazu geeignet ist, eine Virusinfektion in den Bereich der klinischen Krankheit zu steigern und schließlich ist aus der Zusammenstellung HUNTZELS zu ersehen, daß die Häufigkeit von Virusembryopathien — bezogen auf die bisher ermittelte jeweilige Ätiologie — unabhängig von den Kontagionsindices der betreffenden Infektionen zu sein scheint. Endlich darf das gegensätzliche Phänomen der Geburt gesunder Kinder von Virusinfektionskranken Müttern wie dies für die Graviditatspoliomyelitis von FREETH [207] HURVEY [323] KLEIN u. SITTING [377] SETALA [612] und SHELOKOW u. Mitarb. [612a] berichtet worden ist und wobei die Möglichkeit einer diaplacentaren Virus- und Antikörperbeschickung des Kindes im Sinne einer natürlichen Simultanimpfung zu erwägen ist, nicht außer acht gelassen werden. In der Beobachtung von SHELOKOW u. Mitarb. ist dies durch Virusisolierung und Antikörpernachweis bei dem gesunden Kind belegt worden.

Es ist also nach allem, was bisher über diese Fragestellungen an zu verlässigen Unterlagen existiert, keine ausreichende Vorstellung über viele Einzelheiten der Beziehungen zwischen dem mütterlichen sowie dem fetalen Organismus und dem Erreger im Verlaufe einer Virusinfektion während einer Gravidität möglich. Grundlagenerkenntnisse sind jedoch erbracht und der Blick auf die sich ergebenden Probleme gelenkt.

Ein ebenfalls sehr junger, wenn auch zeitlich beschränkter Kontakt zwischen zwei Organismen wird durch eine parenterale Übertragung von Gewebematerial geschlossen — also bei Bluttransfusionen, Gewebeimplantationen und parenteraler Verabreichung von Zellmaterial. Die Durchsicht der Literatur nach Übertragungen von Infektionskrankheiten durch Bluttransfusionen erbringt nun eine zunächst verblüffende Feststellung. Es finden sich zwar zahlreiche Mitteilungen von Übertragungen infektiöser Hepatitis, wir brauchen uns aber aus den bereits in Kapitel II 4 genannten Gründen damit nicht weiter auseinanderzusetzen. Im übrigen sind aber Berichte von transfusionsbedingten Virusinfektionsübertragungen raritäten. Das mag zum Teil daran liegen, daß Veröffentlichungen dieser Art aus naheliegenden Gründen einer verständlichen Zurückhaltung der Bekanntgabe unterworfen sind; die Mitteilungen von DE VOS u. KUIPERS [722] über eine Mononukleose-Übertragung und von WOOD [750] der über eine *Bacillus Bang* Infektion durch eine Bluttransfusion berichtet, lassen aber vermuten, daß das Ausbleiben über Berichte der Transfusionsinfektionen mit den akut verlaufenden zyklischen Virusinfektionen, also auch der Übertragungen inapparenter Infektionen, auch andere Gründe haben muß. Mangels besserer Kenntnisse sind wir hier

Haufung von apparenten und inapparenten Infektionen Anstoß zu der Manifestation von Systemerkrankungen des RES im Sinne einer Reaktivitätserkrankung des antikörperbildenden Apparates geben konnte Inapparente Virusinfektionen schwangerer Frauen sind als Ursache von Mißbildungen oder von Viruserkrankungen neugeborener Kinder zu berücksichtigen Die Gefahr einer Erregerübertragung von unterschwellig infizierten Organismen auf anders empfangliche Individuen ist auch bei Inoculation von Gewebeanteilen oder Zellmaterial zu befürchten sie hat aber nach unseren bisherigen Kenntnissen über echte inapparente Infektionen der hier vorgelegten Definition keine wesentliche Bedeutung für die Bluttransfusion Wenn das Phänomen der inapparenten Infektion für das befallene Individuum neben dem geringen Risiko eines bleibenden Spatschadens den Vorteil der stillen Feiung enthält so verschleiern andererseits derartige Infektionsverläufe den Zug einer Erregerausbreitung innerhalb einer Lebensgemeinschaft auch die im wesentlichen auf eine *Krankheits* und nicht auf eine *Infektionserfassung* abgestimmte gesundheitsbehördliche Überwachung gibt in der praktischen Handhabung vorerst keine wesentliche Hilfestellung zu einer besseren Erfassung derartiger Wirts-Erregerbeziehungen Die vielschichtigen Probleme der klinischen sozialen und prophylaktischen Medizin vor welche die inapparente Infektion uns stellt läßt ihre vermehrte Beachtung als wünschenswert erscheinen

Literatur

- 1 ABEL, R. Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe KOLLE u WASSERMAN Handb d pathogenen Mikroorganismen Bd 1/I 3 Aufl Jena—Berlin—Wien 1927, 1
- 2 ABRAMSON, H, M GREENBERG and M C MAGGE Polomyelitis in the newborn infant *J Pediatrics* 43, 167 (1953)
- 3 ACKERMAN, W W, and R B JOHNSON Some energy relations in a host virus system *J of Exper Med* 97, 315 (1953)
- 4 ACKERMAN, W W, and H KURTZ Observations concerning a persisting infection of HeLa cells with poliomyelitis virus *J of Exper Med*, 102 555 (1955)
- 5 ADAMSON, J D, J P MOODY, F W PEARL R A SMILLIE J C WICK and W J WOOD Polomyelitis in the Arctic Canad Med Assoc J 61, 339 (1949)
- 6 AHEVENAINEN, E K Inclusions disease or generalized salivary gland virus infection Report of five cases Trans 10 Scand Congr of Path and Bacteriol Acta path scand (Kopenh) Suppl 93 159 (1952)
- 7 AINSLIE, J D Increase in virulence of the Lansing strain of poliomyelitis virus with passage in mice *J of Immun* 67, 331 (1953)
- 8 ALBRECHT, W Das Verhalten der alkalischen und sauren Phosphatase im Muskel der mit Coxsackie Viren infizierten ausgewachsenen Maus *Z Naturforsch* 11b, 633 (1956)
- 9 ALBRECHT, W u R GÄDEKE Weitere chemische, histochemische und histologische Untersuchungen über Veränderungen in Geweben von Sauglingsmäusen nach Coxsackie Virusinfektion *Z Naturforsch* 11b 241 (1956)
- 10 ALEXANDER R A and P J DUFOIT The immunization of horses and mules against horse sickness by means of the neurotropic virus of mice and guinea pigs Onderstepoort J Vet Sci and An Husb 2, 375 (1934)
- 11 ANDERSON, J F and J GOLDBERGER The period of infectivity of the blood in measles *J Amer Med Assoc* 57, 113 (1911)
- 12 ANDERSON S G The mechanism of the union between influenza virus and susceptible cells *Austral J Exper Biol & Med Sci* 25, 83 (1947)
- 13 ANDERSON, S G *Mucins and mucoids in relation to influenza virusaction* I Inactivation by RDE and by viruses of the influenza group of the serum inhibitor of haemagglutination *Austral J Exper Biol & Med Sci* 26, 347 (1948)
- 14 ANDERSON, S G Experimental rubella in human volunteers *J of Immun* 62, 29 (1949)
- 15 ANDERSON, G W, and J L RONDEAU Absence of tonsils as a factor in the development of bulbar polomyelitis *J Amer Med Assoc* 155, 1123 (1954)
- 16 ANDERSON, G W, G ANDERSON A E SKAAR and F SANDLER The risk of polomyelitis after tonsillectomy *Ann of Otol* 59 602 (1950)
- 17 ANDERSON, G W, G ANDERSON, A SKAAR and F SANDLER Polomyelitis in Pregnancy *Amer J Hyg* 65, 127 (1952)
- 18 ANDERSON, S G, M DONNELLEY, W J STEVENSON, N J CALDWELL and M EAGLE Murray valley encephalitis surveys of human and animal sera *Med J Austral* 4, 110 (1952)
- 19 ANDERSON, G W, and A E SKAAR Polomyelitis occurring after antigen injections *Pediatrics* 7 741 (1951)

- 148 DASCOMB, H E, C V ADAIR and N. ROGERS Serologic investigations of herpes simplex virus infections J Labor & Clin Med 46, 1 (1955)
- 149 DAVIDSON, I, and J M MORA Appendicitis in measles Arch of Path 14, 757 (1932)
- 150 DEAN, D J Development of a mouse colony free from Theiler virus Annual Rep Div Laborat N Y State Dep Health 1948
- 151 DEAN, D J Postnatal immunity in mouse encephalomyelitis J of Immun 64, 549 (1952)
- 152 DEAN, D J, and G DALLDÖRF The susceptibility of the hamster to mouse encephalomyelitis virus J of Exper Med 88, 645 (1948)
- 153 DEGWITZ, R Über Versuche mit Masernrekonvaleszenten serum Z Kinder heilk 25, 134 (1920)
- 154 DEGWITZ, R Über Masernrekonvaleszenten serum Z Kinderheilk 27, 171 (1921)
- 155 DELAUNAY, A Lieux de formation des anticorps Verh I Internat Allergie Kongr 1951, 214
- 156 DEPOLX, R, and A ISAACS Interference between Influenza and Vaccinia viruses Brit J Exper Path 35, 415 (1954)
- 157 DETTEL, R E jr, M B BAWELL, M MATUMOTO and A B SABIN Status and significance of inapparent infection with virus of Japanese B encephalitis in Korea and Okinawa in 1946 Amer J Hyg 51, 13 (1950)
- 158 DICK, G F, and G H DICK A skin test for susceptibility to scarlet fever J Amer Med Assoc 82, 265 (1924)
- 159 DICK, G W A, and F. L GEE Immunity to yellow fever nine years after vaccination with 17D vaccine Trans Roy Soc Trop Med (Lond) 46, 449 (1952)
- 160 DICKIE, H A, and M E MURPHY Laboratory infection with histoplasma capsulatum Amer Rev Tbc 72, 690 (1955)
- 161 DIEZEL, P B Mikroglyrie infolge cerebraler Speicheldrusenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Windungsbildung Virchows Arch 325, 109 (1954)
- 162 DOERR, R Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik Handbuch d Virusforschung Bd I, S 42 Wien Springer 1938
- 163 DOERR, R Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik Art und Lokalisation der anatomischen Veränderungen, Organo- und Cytotropismen Handbuch d Virusforschung Bd I, S 81 ff Wien Springer 1938
- 164 DOERR, R Allgemeine Beurteilung der Immunitätsverhältnisse bei Virus krankheiten „Natürliche Resistenz“ und erworbene Immunität Handbuch d Virusforschung Bd I, S 86 ff Wien Springer 1938
- 165 DOERR, R Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Dar stellung Lehrbuch der inneren Med, 5 Aufl, S 110 Berlin Springer 1942
- 166 DOERR, R Mensch und Tier als Virussträger und Virusausscheider Hand buch d Virusforschung Ergänzungsband I, S 83 ff Wien Springer 1944
- 167 DOERR, R Mensch und Tier als Virussträger und Virusausscheider Herpes febrilis Handbuch d Virusforschung, Ergänzungsband I S 152 Wien Springer 1944
- 168 DOERR, R Die Infektion als Gast Wirt Beziehung mit besonderer Berück sichtigung der tierpathogenen Virusarten Arch Virusforsch 2, 87 (1944)
- 169 DOERR, R Immunitätsforschung, Bd IV, Antikörper II, S 156 Wien Springer 1949
- 170 DOLGOPOL, V B, and M D CRAIG Myocardial changes in Poliomyelitis Arch of Path 46, 202 (1948)
- 171 DOUGHERTY, T F, and A. WHITE Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion Amer J Anat 77, 81 (1945)

Literatur

- 172 DRAKE M L C MING and VINELAND Gamma Globulin in Epidemic Hepatitis Comparative value of two dosage levels apparently near the minimal effective level J Amer Med Assoc 155 1302 (1954)
- 173 DROESE W Über die Fetttoleranz der Säuglinge Klinisch experimentelle Untersuchung des Gallensäuren und Lipasengehaltes in Duodenalsaft Ann Pediatr 178 121 (1952)
- 174 DROESE W u H STOLLEY Die Ausnutzungskoeffizienten von Gesamtfett Fettsäuren und Phosphatiden gesunder und infektkranker Säuglinge ein Maßstab für die Stoffwechselfvorgänge im Ablauf einer parenteralen Infektion Klin Wschr 1955 726
- 175 DROESE W u H STOLLEY Untersuchungen über den Fettstoffwechsel im Säuglingsalter I Mitteilung Gesamtfett Fettsäuren und Phosphatidbilanzen bei Säuglingen mit parenteralen Infektionen ein Beitrag zur Pathogenese der parenteral bedingten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter Z Kinderheilk 77 332 (1956)
- 176 DUBLIN W B and C P LARSON Pathologic findings in Poliomyelitis Amer J Clin Path 13 15 (1943)
- 177 DUNGERN F De Antikörper Jena 1903
- 178 DUNHAM W B and FR M EWING Apparent multiplication of the Lansing Poliovirus in cortisone treated chick embryos J Bacter 65 224 (1953)
- 179 FARLE I P Influence of the ingestion of colostrum on the proteins of the blood sera of young foals kids lambs and pigs J Agric Res 51 479 (1935)
- 180 FÄRRLICH P Über Immunität durch Vererbung und Säugung Z Hyg 12 183 (1902)
- 181 ENDERLEIN G Bakterien Cylogenese Berlin Leipzig 1925
- 182 ENDERS J F J STOKES E P MAKIS and W BERENBERG Attenuation of virulence with retention of antigenicity of mumps virus after passage in the embryonated egg J of Immun 54 283 (1946)
- 183 ENRIGHT J B and W W BADLER Presence in human sera of complement fixing antibodies to virus of sporadic bovine encephalomyelitis Proc Soc Exper Biol & Med 85 466 (1954)
- 184 ESPINOZA S y J DANERI N Estudio anatomico patológico de treinta y ocho casos de poliomyelitis anterior aguda Rev chil Pediatr 21 409 (1952)
- 185 degli FROSTI A Sindroma di Frohlich doppo poliomyelitis Clin pediatrica 31 635 (1949)
- 186 FESSE TRIMBERGER I u W KLONF Die spezifische Diagnose der Mumpsinfektion Z Hyg 137 452 (1953)
- 187 FLEUROSIL in HAFNER Lehrbuch der Geschichte der epidemischen Krankheiten 8 47
- 188 FALLOV R J Serological epidemiology of poliomyelitis distribution of immunity to poliomyelitis virus Lancet 1956 63
- 189 FARMER A D Poliomyelitis in identical twins Med J Austral 1 141 (1955)
- 190 FEITZ E T B MANDFI and I RACKER Susceptibility of mice free of Teikens virus (TO strain) to infection with TO virus J of Exper Med 95 427 (1953)
- 191 FEINDEL H Eine toxische Infektion bei Zwillinggeburt Virchows Arch. 327 293 (1955)
- 192 FENNER F The epizootic behaviour of mouse pox (infectious ectromelia) Brit J Path 29 69 (1948)
- 193 FENNER I The clinical features and pathogenesis of mouse-pox (infectious ectromelia of mice) J of Path 60 329 (1948)

- 324 HURST, E W Infection of the rhesus monkey and the guinea pig with the virus of equine encephalomyelitis *J of Path* 42, 271 (1936)
- 325 HUTCHINSON, J H Congenital Agammaglobulinaemia *Lancet* 6895, II, 844 (1935)
- 326 HYDE, J B, and B CAMPBELL Virus as a primary plasmacytogenic agent in brain tissue *J of Neuropath* 10, 408 (1951)
- 327 IMAMURA, A, H ONO, Z ENDO and J KAWAMURA Studies on the etiology of scarlet fever *Jap J Exper Med* 12, 601 (1934)
- 328 IMAMURA, A, H ONO, Z ENDO and J KAWAMURA Studies on the etiology of scarlet fever *Jap J Exper Med* 13, 341 (1935)
- 329 IVANOVICS, G S HORVATH u E SZOLLÖSY Über die Adsorptionsfähigkeit der Innenoberfläche der Blutgefäße für das Influenzavirus und verwandte Virusarten *Naturwissenschaften* 20, 482 (1934)
- 330 JACOB, H Poliomyelitisstudien I Die postpoliomyelitischen Angiopathien als mögliche Grundlage „postpoliomyelitischer Zustandsbilder“ und Nachkrankheiten *Dtsch Z Nervenheilk* 169, 340 (1953)
- 331 JACOB, H Die Anteilnahme des Zentralnervensystems bei Viruserkrankungen des Menschen *Verh dtsch Ges Path* 38, 433 (1933)
- 332 JÁNCsó, N, u A JÁNCsó Gabor Speicherung artgener und artfremder Proteine in den Zellen des Retikuloendothels *Experientia* (Basel) 8, 465 (1952)
- 333 JENNER, E An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western countries of England, particularly Gloucestershire and known by the name of cowpox London 1798
- 334 JEZIERSKI, A Préparation du sérum contre la poliomyélite sur l'âne — Séparation de l'immuno gamma globuline et sa valeur *Ann Inst Pasteur* 89, 206 (1955)
- 335 JORO, J CH G Handbuch zum Erkennen und Heilen der Kinderkrankheiten Leipzig C Knobloch 1826
- 336 JOHN, H J Statistical study of 6000 cases of diabetes *Ann Int Med* 33, 925 (1930)
- 337 JOHNSON, J F, N Y BINGHAMTON and PH M STIMSON Clinical Poliomyelitis in the early neonatal period Report of a case *J of Pediatr* 40, 733 (1952)
- 338 JOHNSON, T Studies on the etiology of Bornholm disease (epidemic pleurodynia) II Epidemiological observations *Arch Virusforsch* (Wien) 5, 401 (1954)
- 339 JÜRGENS, G Grundlagen der Epidemiologie Leipzig J A Barth 1936
- 340 JÜRGENS G Wesen und Entstehung der Seuchen *Med Klin* 1940, 65
- 341 JUNGBLUT C W The power of normal human sera to inactivate the virus of Poliomyelitis in its relation to blood grouping and to exposure *J of Immun* 24, 157 (1933)
- 342 JUNGBLUT, C W A preliminary note on the isolation of human poliomyelitis virus from the heart of fetal case of the disease 3 *Europ Internat Poliomyelitis Kongreß*, Amsterdam 1950
- 343 JUNGBLUT, C W and G DALLDORF Epidemiological and experimental observations on the possible significance of rodents in a suburban epidemic of poliomyelitis *Amer J Publ Health* 33, 169 (1943)
- 344 JUNGBLUT, C W, and L W SMITH Blood grouping in poliomyelitis Its relation to susceptibility and the neutralizing property of coagulescent sera *J of Immun* 23, 33 (1932)
- 345 JUNGBLUT, C W, and M A STEVENS Attempts to isolate poliomyelitis virus from the paralyzed muscle of patients during acute stage of the disease *Amer J Clin Path* 20, 701 (1950)

- 316 JUROW S S and V B DOLGOPOL Interstitial pneumonia and focal myocarditis in poliomyelitis Amer J Med Sci 226 393 (1953)
- 317 KAISER M Die Basler Fälle von Encephalitis post vacc vom österreichischen Standpunkt aus gesehen Schweiz med Wschr 1916 1075
- 318 KALM H Zum Verständnis des Lahmungsverlaufes bei der Heine Medinischen Krankheit Dtsch Z Nervenheilk 167 187 (1952)
- 319 KALM H Zur histologischen Diagnose Poliomyelitis im Tierexperiment Arch Virusforsch (Wien) 6 183 (1950)
- 320 KALTER S S J F PRIER and H ZAMAN Virus proliferation in hypoxic mice and chick embryos J of Exper Med 102 470 (1953)
- 321 KAMERBEK A F H M Het Rubella problem in het licht van Nederlandse ervaringen Dissert Leiden 1949 Leiden Stenvert Kroese 1949
- 322 KARELITZ S u B SCHICK Masernschutzimpfung mit Fruchtsaurenschum reaktiviert durch Exposition mit Masern Wien med Wschr 1912 1395
- 323 KATZMAN S E K MCCARTHY and J C HAWORTH Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma globulins Arch Dis Child 28 110 (1953)
- 324 KELLER W Zum Begriff der Parallerie Z Kinderheilk 57 791 (1931)
- 325 KELLER W Grundsätzliches zur Frage der Keuchhustenimpfungen Mscr Kinderheilk 64 67 (1937)
- 326 KELLER W Über die Vorkrankheit der Poliomyelitis Kinderarztl Prax 10 249 (1939)
- 327 KELLER W Disposition und Dispositionsprophylaxe der Poliomyelitis Munch med Wschr 1912 679
- 328 KELLER W Poliomyelitis (Theoretischer Teil) Mscr Kinderheilk 93 81 (1950)
- 329 KELLER W Die Schicksalsgemeinschaft von Mensch und Tier als Grundlage einer Infektionslehre Klinische Vorlesungen der Kinderheilk
- 330 KELLER W u P SAUTHOFF Antikörperbestimmungen beim Menschen nach Impfung mit der Poliomyelitisvaccine der Behringwerke (Charge 7) Klin Wschr 1955 737
- 331 KELLER W u R SAUTHOFF Über die Bildung neutralisierender Antikörper beim Menschen nach Poliomyelitisimpfung mit der Behringvakzine Dtsch med Wschr 1955 1329
- 332 KELLER W u W SCHAEFER Untersuchungen zur Ätiologie der postvakzinalen Erkrankungen des Zentralnervensystems Jb Kinderheilk 125 253 (1959)
- 333 KELLER W u E SCHOVERS Zur Frage der biologischen Heilung der Tuberkulose Z Tbk 97 163 (1951)
- 334 KELLER W u O VIVELL Poliomyelitis ähnliche Krankheitsbilder und ihre Erreger beim Menschen Frg inn Med 1 5 1 (1954)
- 335 KELLER W u O VIVELL Zur Frage der klinischen und epidemiologischen Bewertung der Poliomyelitis Komplementbindungsreaktion Arch Kinderheilk 153 80 (1956)
- 336 KEMPE C H Passive immunity to vaccinia in newborn infants I Passive transmission of antibodies II Response to vaccination of newborn infants Yale J Biol & Med 24 328 (1952)
- 337 KEMPE C H and S B BENSON Vaccinia Passive immunity in newborn infants I Placental transmission of antibodies II Response to vaccinations J of Pediatr 42 520 (1953)
- 338 KIDDER L A Cerebral and visceral inclusion of infancy Amer J Clin Path 22 870 (1952)

495 MURRAY, R., W. C. L. DIFENBACH, F. RATNER, N. C. LEONE and J. W. OLIPHANT. Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. Confirmation of Carrier State by Transmission Experiments in Volunteers. *J. Amer. Med. Assoc.* 154, 1072 (1954)

496 NAOFL, H. C. Das Verhalten des Maul und Klauenseuchevirus in neugeborenen Laboratoriumstieren. *Zbl. Bakter. I., Orig.* 159, 40 (1953)

497 NAUCK, F. G. Die Pathologie der Viruskrankheiten. *Zbl. Bakter. I. Orig.* 160, 139 (1954)

498 NEEFE, J. R., R. F. NORRIS, J. G. REINHOLD, C. B. MITCHEL and D. S. HOWELL. Carriers of Hepatitis Virus in the Blood and Viral hepatitis in whole blood recipients. Studies on donors suspected as carriers of hepatitis virus and as sources of post transfusion viral hepatitis. *J. Amer. Med. Assoc.* 154, 1066 (1954)

499 NETTLESHP, A., and D. E. FLETCHER. The altered pathology of poliomyelitis in a local area. *J. of Neuropath.* 1, 250 (1951)

500 NICOLLE, CH. Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Paris. Librairie F. Alcan 1930

501 NICOLLE, CH. Destin des maladies infectieuses. Paris. Libr. F. Alcan 1933

502 NICOLLE, CH., et E. CONSEIL. Pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris.* 42, 336 (1918)

503 NIERHAUS, G., K. KLEIN u. R. HAAS. Über eine Q fieberepidemie in Nordhessen. *Medizinische* 1952, 1524

504 NIKOLITSCH, M. Zweiter Beitrag zur Frage des Infektionsmechanismus bei den neurotrophen Virusarten. *Arch. f. Hyg.* 137, 11 (1953)

505 NILSBY, I. Non bacterial meningo encephalitis in children. With special reference to spontaneous postcatarrhal and varicella meningo encephalitis. *Acta paediatr. (Stockh.)* 43, Suppl. 95 (1954)

506 NISHIZAWA, Y. and K. OKANO. The significance of viremia in the pathway of infection of poliomyelitis. *Arch. of Pediatr.* 70, 71 (1957)

507 NOBÉCOURT, P. La rougeole pendant la première année. Etude clinique. *Pediatr. e puericult.* 1, 253 (1932)

508 NOTTER, L. Das Trauma in der Auslösung der Poliomyelitis. *Z. Kinderheilk.* 63, 650 (1943)

509 O'CONNOR, S., and R. R. WAGNER. Age and Susceptibility to Neurotropic Influenza Virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 86, 332 (1954)

510 O'LEARY, J. I., M. SMITH and H. REAMS. Influence of age on susceptibility of mice to St. Louis encephalitis virus and on the distribution of lesions. *J. of Exper. Med.* 75, 233 (1942)

511 OLITSKY, P. K. Further studies of the agent in intestines of normal mice which induces encephalomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 43, 296 (1940)

512 OLITSKY, P. K. A transmissible agent (THEILER Virus) in the intestines of normal mice. *J. of Exper. Med.* 72, 113 (1940)

513 OLITSKY, P. K. and J. CASALS. Concepts of the immunology of certain virus infections. *Bull. New York Acad. Med.* 21, 356 (1951)

514 OTTO, R. Über den Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin bei gesunden Erwachsenen, Rekonvaleszenten und Bacillenträgern nebst Bemerkungen über die Bedeutung der letzteren bei Diphtherie. *Dtsch. med. Wochr.* 1914, 542

515 OVERMAN, J. R. Antibody response of suckling mice to mumps virus. I. Immune response following immunization with mumps virus vaccine. *J. of Immun.* 73, 244 (1954)

516 OVERMAN, J. R. Antibody response of suckling mice to mumps virus. II. Relation of onset of antibody production to susceptibility to mumps virus infection. *J. of Immun.* 73, 249 (1954)

- 517 OVERMAN J R and L KILHAM The inter relation of age immune response and susceptibility to mumps virus in hamsters *J of Immun* 71 352 (1953)
- 518 PAGEL W Die allgemeinen pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose Berlin Springer 1927
- 518a DU PAN M Bericht über die Antikörper gegen Kinderlähmung in bestimmten Genfer Familien *Mach Kinderheilk* 104 136 (1956)
- 519 PANUM P L Beobachtungen über das Masernkontagium *Virehows Arch* 1, 492 (1847)
- 520 PASTEUR L CHAMBERLAND et ROUY Sur une maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage *C r Acad Sci (Paris)* 92 159 (1881)
- 521 PAUL, J R J L MELNICK V H BARNETT and N GOLDBLUM A survey of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus in Cairo Egypt *Amer J Hyg* 63 402 (1952)
- 522 PAUL J R J L MELNICK and J T RIORDAN Comparative neutralizing antibody patterns to Lansing (type 2) Poliomyelitis virus in different population *Amer J Hyg* 56 232 (1952)
- 523 PAUL, J R J T RIORDAN and L M KRAFT Serological epidemiology antibody patterns in North Alaskan Eskimos *J of Immun* 66 695 (1951)
- 524 PAUL J R J T RIORDAN and J L MELNICK Antibodies to 3 different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North Alaskan Eskimos *Amer J Hyg* 54 275 (1951)
- 525 PAVLANIS V et A FRAPPIER Etudes de la distribution des anticorps neutralisants de la souche Lansing et de l'incidence de la poliomyélite au cours d'une épidémie hivernale dans une population isolée *Ann Inst Pasteur* 81 583 (1951)
- 526 PAVLANIS V et P LÉVINE Recherche comparée de anticorps actifs de type Lansing chez les habitants de la province de Québec *Ann Inst Pasteur* 83 1 (1952)
- 527 PEALE A R and P F LUCCHESI Cardiac muscle in Poliomyelitis *Amer J Dis Childr* 63 733 (1943)
- 528 PEARCE J M Cardiac lesions in rabbits produced by a filtrable virus (virus III) *Arch of Path* 24 827 (1939)
- 529 PEARCE J M and A F LACORTE Effects of an Antihyaluronidase Substance and of Hyaluronidase on Growth of Virus Induced Fibromas *Proc Soc Exper Biol a Med* 86 573 (1954)
- 530 PEART A F W and F P NAGLER Measles in the Canadian Arctic 1952 *J Publ Health* 4, 146 (1954)
- 531 PEDERSEN P M Poliomyelitis in Abhängigkeit von der Tonsillektomie *Ann Otol* 66 281 (1947)
- 532 PELLISSIER A Isolement d'un virus encéphalomyélique à Brazzaville III Culture sur œuf embryonné et conclusions *Ann Inst Pasteur* 86 227 (1954)
- 533 PELLISSIER A et F TRIQUIER Isolement d'un virus encéphalitique au cours d'une petite épidémie de poliomyélite clinique à Brazzaville Etude expérimentale et épidémiologique *Ann Inst Pasteur* 83 316 (1953)
- 534 PELLISSIER A et F TRIQUIER Le virus humain dit encéphalomyélique de Brazzaville est en réalité un virus poliomyélique type I Les caractères biologiques anormaux de ce virus tropical *Ann Inst Pasteur* 83 193 (1953)
- 535 PESTEL M L'absence d'amygdales pharyngiennes est-elle un facteur prédisposant à la forme bulbaire de poliomyélite? *Presse méd* 1954 1328
- 536 PETRILOWITSCH N Über die Verlaufsformen der Grippe encephalitis *Medizinische* 42 1467 (1900)
- 537 PETTE H H DEMME u ST KÖRNER Studien über experimentelle Poliomyelitis *Dtsch Z Nervenheilk* 128 125 (1932)

- 533 v PFAUNDLER M Über stille Freung (Erläutert an dem Beispiel der Hfne Medinscl en Krankheit) Munch med Wschr 1929 45
- 539 v PFAUNDLER M Schutzimpfung und Heilberumbehandlung der Masern Wschr Kinderheilk 44 968 (1929)
- 540 PFEIFFER R Untersuchungen über das Cloleragift Z Hyg 11 393 (1892)
- 541 PFEIFFER R u BESSAU Zit nach R DOERR Die Immunitätsforschung Bd I Antikörper I S 4 Wien Springer 1947
- 542 PFEIFFER R u MARY Die Bildungsstatte der Cholerascchutzstoffe Z Hyg 27 272 (1898)
- 543 PFILSTICKER Beiträge zur Patl ologie der Masern Tübingen 1863
- 544 PILLEMER L L BLUM L LEFOW J H ROSS O A TODD and E W WARD The properdin system and immunity I Demonstration and isolation of a new serum protein properdin and its role in immune pl enomena Science (Lancaster Pa) 120 279 (1954)
- 545 PILLEMER L M D SCHOENBERG L BLUM and L WURZ Properdin system and immunity II Interaction of the properdin system with polysaccharides Science (Lancaster Pa) 122 545 (1955)
- 546 PINTÉR M Antibodies to the Lansing strain of poliomyelitis virus in sera and colostrum in Hungary Acta med (Budapest) 4 10, (1953)
- 547 PINTO M R Peripheral inoculation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in rodents: Susceptibility and development of immunity Amer J Hyg 48 361 (1948)
- 548 v PIQUET C Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie Leipzig T Deuticke 1907
- 549 PLENGE K zit nach HOTTINGER A Die Diphtherie Handb Inn Med , IV Aufl 1952 Bd 1/2 S 1243ff
- 550 PLOWRIGHT W Observations on the behaviour of rinderpest virus in in digenous African sheep Brit Vet J 108 450 (1952)
- 551 POETSCHKE G Zur Theorie provozierender und disponierender Faktoren bei der Poliomyelitis Klin Wschr 1956 284
- 552 POND W L S B RUSS W E LANCASTER J R AUDY and J E SMADEL Japanese Encephalitis in Malaya II Distribution of neutralizing antibodies in man and animals Amer J Hyg 59 17 (1954)
- 553 POSPIŠILOVÁ V R SNÍTILOVÁ and A DEDKOVÁ Pruzkum vyskytu klistové meningo encephalitidy ulesnich zamestnancu od R 1939 Scripta med 27 153 (1954)
- 554 POTEL K Krankheitsablauf der infektiösen Anämie der Pferde in Leber und lymphoretikularem Apparat nach künstlicher und natürlicher Infektion Arch exper Vet Med 7 298 (1953)
- 555 PRIDDLE H D W R LENZ D C YOUNG and C S STEVENSON Poliomyelitis in pregnancy and puerperium Experience in Detroit Ep demics of 1949 and 1950 Amer J Obstetr Gynec 63 408 (1950)
- 556 PUGH R C B G H NEWNS and J A DUDGEON Hepatic necrosis in disseminated herpes simplex Arch Dis Child 29 60 (1954)
- 557 PULVER W Der Scharlach und seine Behandlung Bern Stuttgart H Huber 1954
- 558 QUILLIGAN J J jr Fatal herpes simplex infection in a newborn infant J Labor a Clin Med 38 742 (1951)
- 559 RAMOS ALVAREZ M and A B SABIN Characteristics of poliomyelitis and other enteric viruses recovered in tissue culture from healthy american children Proc Soc Exper Biol a Med 87 655 (1954)
- 560 REAGAN R L W C DAY M P HARMON and A L BRUECKNER Studies of Newcastle disease virus in the dog faced baboon (Papio procarius) Cornell Vet 42 366 (1952)

- 561 REAGAN, R. L., F. M. SANSONE, S. MOORE and A. L. BRUCKNER Electron microscopic studies of herpes simplex virus after propagation in the swiss albino mouse *Texas Rep Biol & Med* 11, 79 (1953)
- 562 REED, R. W. An epidemic of acute nephritis *Canad Med Assoc J* 68, 448 (1953)
- 562a REED, L. J., and H. MUENCH A simple method of estimating 50% end points *Amer J Hyg* 27, 497 (1938)
- 563 REICH, G. CHR. Neue Aufschlüsse über die Natur und Heilung des Scharlachfiebers Halle u. Berlin Buchhandl. des Hall. Waisenhauses 1810
- 564 REISS, H. J. Zur pathologischen Anatomie der kindlichen Listeriosis *Kinderarztl. Prax. (Sonderheft)* 1953, 92
- 565 REISSIG, M., and J. L. MELNICK The cellular changes produced in tissue cultures by herpes B virus correlated with the concurrent multiplication of the virus *J. of Exper. Med.* 101, 341 (1955)
- 566 REITER, H. Die Bedeutung der symptomlosen „stummen Infektion“ für die Immunität *Dtsch. med. Wochr.* 1925, 1102
- 567 REITER, H. Studien über die stumme Infektion und ihre Folgen im Experiment mit Recurrentesprochäten *Dtsch. med. Wochr.* 1925, 1400
- 568 REMLINGER, P., et J. BAILLY La rage du pigeon *Ann. Inst. Pasteur* 43, 1543 (1929)
- 569 REMLINGER, P., et J. BAILLY La rage et les neuro-infections mortelles auto-stérilisables *C. r. Soc. Biol. (Paris)* 102, 296 (1929)
- 570 REMLINGER, P., et J. BAILLY Inoculation du virus rabique Flury au singe (Vortr. Soc. franc. microbiol. 6. 5. 1954) *Presse méd.* 1954, 839
- 571 RIVERS, T. M. General aspects of pathological conditions caused by filterable virus *Amer. J. Path.* 4, 91 (1928)
- 572 RIVERS, T. M. Pathologic and immunologic problems in the virus field *Amer. J. Med. Sci.* 190, 435 (1935)
- 573 RIVERS, T. M. Viruses and KOCH's postulates *J. Bacter.* 23, 1 (1937)
- 574 RIVERS, T. M. and W. S. TILLET Studies on varicella *J. of Exper. Med.* 38, 673 (1923)
- 575 RIVERS, T. M., and W. S. TILLET Further observations on the phenomena encountered in attempts to transmit varicella to rabbits *J. of Exper. Med.* 39, 777 (1924)
- 576 ROBBINS, F. C., and J. F. ENDERS Tissue culture techniques in the study of animal viruses *Amer. J. Med. Sci.* 220, 316, (1950)
- 577 ROHRER, H. Die allgemeine morphologische Pathologie der Viruserkrankungen bei Tieren *Verh. dtsch. Ges. Path.* 38, 38 (1955)
- 578 ROSSLE, R. Referat über Entzündung *Verh. dtsch. Ges. Path.* 19, 18 (1923)
- 579 ROSSLE, R. Allergie und Pathergie *Klin. Wochr.* 1833, 574.
- 580 ROMER, P. H. Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten *Berl. klin. Wochr.* 1901, 1150
- 581 ROODYN, L. Encephalitis after yellow fever vaccination *Brit. Med. J.* 4899, 1226 (1954)
- 582 VAN ROOYEN, C. E., and A. J. RHODES Virus diseases of man Rabies and Pseudo rabies S. 792ff New York Th. Nelson & Sons 1948
- 583 ROSENBAUM, H. E., and C. G. HARFORD Effect of fatigue on susceptibility of mice to poliomyelitis *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 83, 678 (1953)
- 584 ROWLEY, B. D. The virulence of strains of bacterium coli for mice *Brit. J. Exper. Path.* 35, 623 (1954)
- 585 ROWLEY, B. D. Stimulation of natural immunity to escherichia coli infections Observations on mice *Lancet* 6457, 232 (1955)

631 SMITH J H Encephalitis in an infant after vaccination with 17 D Yellow fever virus Brit Med J 4592 852 (1954)

632 SMITH S C A F RASMUSSEN jr C A FLVEHJEN and P F CLARK Influence of hyper and hypothyroidism on susceptibility of mice to infection with Lansing poliomyelitis virus Proc Soc Exper Biol a Med 82 269 (1953)

633 SMITHBURN K C Rift valley fever the neurotropic adaptation of the virus and the experimental use of the modified virus as a vaccine Brit J Exper Path 30 1 (1949)

634 SMITHBURN K C Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in sera of human beings residing in East Africa J of Immun 69 223 (1952)

635 SMITHBURN K C and A F MAHAFFY Immunity of Bwamba fever virus among the residents of Uganda and Tanganyika Ann Trop Med Parasitol 46 61 (1952)

636 SOMMERS S C WILSON and F W HARTMAN Lymphoid lesions in poliomyelitis J of Exper Med 93 505 (1951)

637 SOOTER C A B F HOWITT and R GORRIE Encephalitis in Midwest XI Neutralizing antibodies in wild birds of midwestern states Proc Soc Exper Biol a Med 79 507 (1952)

638 SOUTHAM CH M and W J BARCOCK Effect of cortisone related hormones and adrenalectomy on susceptibility of mice to virus infections Proc Soc Exper Biol a Med 78 105 (1951)

639 SPAHN D M V A BRADY and V PARSONNET Myocarditis in Polio myelitis Amer Heart J 40 336 (1950)

640 SPERANSKY A D Grundlagen der Theorie der Medizin Kapitel VII Die Rolle des Nervensystems in der Pathogenese gewisser Infektionskrankheiten S 92ff Berlin Saenger 1950

641 SUDWESTDEUTSCHES ARZTEBLATT 1955 49 Kein Urteil über Wert oder Unwert einer Methode

642 SULKIN S E and E STRAUS Studies on Q fever complement fixing antibodies in meat packers at Port Worth Texas Proc Soc Exper Biol a Med 67 139 (1948)

643 SUTTON L S and C C BROOKE Venezuelan equine encephalitis due to vaccination in man J Amer Med Assoc 155 1473 (1954)

644 SWARTS CH L and E F KERCHER A fatal case of poliomyelitis in a newborn infant delivered by cesarean section following maternal death due to poliomyelitis Pediatrics 14 235 (1954)

645 SCHEIDEGGER S Entzündungen beim Embryo und Fetus bei experimentellen Virusinfektionen des Muttertieres (und Diskussion) Bull Schweiz Akad Med Wiss 8 346 (1950)

646 SCHLEISSING W Poliomyelitis während der Schwangerschaft Ärztl Prax 1952 4

647 SCHMIDT H Grundlagen der spezifischen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten Berlin Springer 1940

648 SCHMIDT H Grundsätzliches über die Pathogenese und Immunität bei Infektionskrankheiten GUNDEL M Die ansteckenden Krankheiten S 36ff Stuttgart Thieme 1950

649 SCHMIDT H Die Bildung der Antikörper und ihre Bedeutung für Infektion und Immunität Verh dtsch Ges inn Med 58 8 (1952)

650 SCHMIDT D K POTEL K H PEHL H GRALHEER Untersuchungen zur Pathogenese der infektiösen Anämie der Pferde Arch exper Vet Med 8 83 (1954)

651 SCHMIDT J R A and A F RASMUSSEN jr Inhibitory effect of cobaltions on multiplications of influenza virus Proc Soc Exper Biol a Med 81 244 (1950)

- 652 SCHMIDT, G, and S J THANNHAUSER A method for the determination of desoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, and phosphoproteins in animal tissues J of Biol Chem 161, 83 (1945)
- 653 SCHMIDT KESSEN, W Myokarditis bei Poliomyelitis Z inn Med 7, 177 (1952)
- 654 SCHMITT, H G, u F THIERFELDER Herpes zoster nach Röntgenbestrahlung Strahlenther 93, 417 (1954)
- 655 SCHMITZ, U Miläre Organnekrosen der Neugeborenen und Säuglinge (miläre Lebernekrosen) als Folge einer analogen Entzündung des Verdauungstraktus durch argentophile Stäbchenbakterien (Listeria?) Virchows Arch 324, 438 (1953)
- 656 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität des neugeborenen Laumes Z Immunforsch 95, 169 (1939)
- 657 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität des neugeborenen Hundes Z Immunforsch 95, 177 (1939)
- 658 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität des neugeborenen Kaninchens Z Immunforsch 95, 189 (1939)
- 659 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität der neugeborenen Säugetiere Z Immunforsch 95, 465 (1939)
- 660 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität des neugeborenen Meerschweinchens Z Immunforsch 99, 24 (1940)
- 661 SCHULTZE, W H Der Wurmfortsatz im Podromalstadium der Masern Munch med Wochr 1933, 576
- 662 STANLEY, N F, D C DORMAN and J PONSFORD Antibodies to Coxsackie viruses in pooled human serum Austral J Exper Biol 31, 17 (1953)
- 663 STANLEY, N F, D C DORMAN and J PONSFORD Studies on the hepatitis encephalomyelitis virus (HEV) J of Exper Biol 32, 543 (1954)
- 664 STECHEL, U Über einen Fall von Poliomyelitis nach Trauma Arch Kinderheilk 131, 157 (1944)
- 665 STERNBERG, G Practical results of bacteriology Trans Assoc Amer Physic 1892, 98
- 666 STOCKS, P, and M N KARN A study of the epidemiology of measles Ann of Eugen 3, 361 (1928)
- 667 STOEGER, E Über das „Schwielenherz“ des Säuglings Z Kinderheilk 65, 114 (1947)
- 668 STOEGER, E Weitere Untersuchungen über epidemische Myocarditis („Schwielenherz“) des Säuglings 2 Mittell Z Kinderheilk 71, 592 (1952)
- 669 STOKES, J jr Viral hepatitis Adv Surg 1952, 357
- 670 STOKES, J jr Viral hepatitis Amer J Med Sci 225, 349 (1953)
- 671 STOKES, J jr, J F BERK, L L MALAMUT, M E DRAKE, L A BARONDESS, W J BASHE, I J WOLMAN J D FARQUHAR, B BEVAN, R J DROMMOND, W D A MAYCOCK, R B CAPPS and A M BENNET The Carrier State in Viral Hepatitis J Amer Med Assoc 154, 1059 (1934)
- 672 STONE, J D Prevention of virus infection with enzyme of V cholerae I Studies with viruses of mumps influenza group in chick embryo Austr J Exper Biol & Med Sci 26, 49 (1948)
- 673 STONE, J D Prevention of virus infection with enzyme of V cholerae II Studies with influenza virus in mice Austr J Exper Biol & Med Sci 26, 287 (1948)
- 674 STRIECK, F, u H E WILSON Untersuchungen über den Stoffwechsel in der Inkubationszeit bei febrilen Infektionen und bei afebrilen Infekten Arch klin Med 157, 173 (1927)

- 720a VITALL, O Typenbestimmungsversuche bei in Deutschland isolierten Coxsackie Virusstämmen Arch Virusforsch (Wien) 5, 85 (1953)
- 721 VOGEL, St, and H PINKERTON Spontaneous salivary gland virus disease in chimpanzees Arch of Path 60, 281 (1955)
- 722 DE VOS, J F, u F H KUIPERS Een geval van mononucleosis infectiosa overgebracht door bloedtransfusie Ned Tijdschr Geneesk 1951, 3038
- 723 WAGENER Masernfragen Mchr Kinderheilk 13, 477 (1916)
- 724 WAGNER, R R Influenza virus infection of transplanted tumors I Multiplication of a neurotropic strain and its effect on solid neoplasms Cancer Res 14, 377 (1954)
- 725 WAIMANN, O, u K TRAUTWEIN Die Maul und Klauenseuche nach künstlicher und spontaner Infektion sowie nach simultaner Impfung Zbl Bakter I Orig 90, 448 (1923)
- 726 WALTON, M, and J L MELNICK Coxsackie virus antibody and incidence of minor illness during the summer Publ Health Rep 1953, 1167
- 727 WANG, CHENG I. The relation of infectious and hemagglutination titers to the adaptation of influenza virus to mice J of Exper Med 88, 515 (1948)
- 728 WARBURG, O, u W CHRISTIAN Isolierung und Kristallisation des Gärungsfermentes Enolase Biochem Z 310, 394 (1941)
- 729 WARD, R, and A B SABIN The presence of poliomyelitis virus in human cases and carriers during the winter Yale J Biol Med 16, 451 (1944)
- 730 WARTHIN, A S Occurrence of numerous large giant cells in the tonsils and pharyngeal mucosa in the prodromal stage of measles Arch of Path 11, 864 (1931)
- 731 WEGELIN, C Zur histologischen Diagnose der Masern Schweiz med Wschr 1937 1
- 732 WEINSTEIN, L, and R H MEADE The effect of the stage of gestation and number of pregnancies on susceptibility to poliomyelitis Amer J Obstetr 70, 1026 (1955)
- 733 WEINSTEIN, L, M L VOGEL and N WEINSTEIN A study of the relationship of the absence of tonsils to the incidence of bulbar poliomyelitis J of Pediatr 44, 14 (1954)
- 734 WEISSE, K, W KRÜCKE u R SIEGERT Klinisch anatomische und virologisch bakteriologische Befunde bei Encephalomyelitiden nach Pockenschutzimpfung Z Kinderheilk 73, 23 (1953)
- 735 WENDT, J Die Kinderkrankheiten III Aufl Breslau Wien 1855
- 736 WENNER, H A, and C A MILLER Comparison of methods for recovering Poliomyelitis Viruses from human sources Proc Soc Exper Biol & Med 56 11 (1954)
- 737 WENNER H A, and J R PAUL Fatal infection with poliomyelitis virus in laboratory technician, isolation of virus from lymph nodes Amer J Med Sci 213 9 (1947)
- 738 WENNER, H A, and F E RABE The recovery of virus from regional lymph nodes of fatal human cases of poliomyelitis Amer J Med Sci 222, 292 (1951)
- 739 WENNER, H A, and W A ZANNER Widespread distribution of poliomyelitis in households attacked by the disease Proc Soc Exper Biol & Med 66, 92 (1947)
- 740 WHITNEY, E Response of infant and adult mice to lymphocytic Chorio meningitis virus infection Proc Soc Exper Biol & Med 78 247 (1951)
- 741 WICKMAN, I Beiträge zur Kenntnis der HEINE MEDERschen Krankheit (Poliomyelitis acuta und verwandter Erkrankungen) Berlin Karger 1907
- 742 WILDFUHR, G Über Diphtherietoxingehalt im Patientenblut bei Diphtheria gravissima Z inn Med 2, 186 (1947)

- 743 WILDFUER, G Zur Frage des cerebralen Diphtherietodes *Z inn Med* 8, 267 (1949)
- 744 WILDFUER, G Zur Frage der Bakteriämie im Beginn der Diphtherie *Zbl Bakter I Orig* 154, 14 (1949)
- 745 WILLIAMS, A., and J LAN Hepatic necrosis in neonatal herpes simplex infection *Med J Australia* 1955, 392
- 746 WILSON, J L Relationship of tonsillectomy to incidence of poliomyelitis *J Amer Med Assoc* 150, 539 (1952)
- 747 WILTERDINK, J B Hepatitis infectiosa, een epidemiologische studie *Verh Inst praevent Geneesk* 24 1 (1953)
- 748 WINDORFER, A Zur Differential Diagnose der Bornholmer Krankheit *Dtsch med Wochr* 1953, 1869
- 749 WINDORFER, A., u H SCHRÖCKER Über typische und rudimentäre Verlaufsformen der Bornholmer Krankheit (Dargestellt an einer Heimepidemie) *Med Klin* 1954, 1069
- 750 WOOD, E E Brucellosis as a hazard of blood transfusion *Brit Med J* 4904, 27 (1953)
- 751 WRIGHT, G A., and T K OWEN Poliomyelitis in mother and newborn infant *Brit Med J* 4762, 800 (1952)
- 752 WURTZ J G Acute anterior poliomyelitis *Hahneman Monthly* 68, 39 (1933)
- 753 WYCKOFF, R W G, O CROISSANT et P LÉPINE Etude au microscope électronique des lésions névrauxiques intracellulaires causées par le virus herpétique *Ann Inst Pasteur* 90 18 (1956)
- 754 ZENKE, U Poliomyelitis und Trauma *Munch med Wochr* 1939, 1153
- 755 ZINNEMAN, H H W H HALL and B J HELLER Acquired agammaglobulinemia Report of three cases *J Amer Med Assoc* 156 1390 (1954)
- 756 ZISCHINSKY H, u E HAUSMANN Parotitisprobleme (Mumpsmeningitis [Z]) und die Bedeutung der Diastase bei Mumps [H] *Arch Kinderheilk* 147 244 (1953)
- 757 v ZSCHOCK, B Über den Nachweis des Virus der Poliomyelitis murium in heimischen Mäusezuchten *Arch exper Vet Med* 7, 276 (1952)
- 758 ZUELER W W and C S STOLBERG Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy *Amer J Dis Childr* 83 421 (1952)
- 759 ZURUKOZGLU, ST u H HRUSZEK Beitrag zum Problem des Herpesvirus während der eruptionsfreien Periode *Zbl Bakter* 130 320 (1933)
- 760 ZWICK, W Bornasche Krankheit und Encephalomyelitis der Tiere *Handb Vetrinrh II* 254 (1939)

Sachverzeichnis

- Acceleration 62,
 Adaptation 42 45, 46 61,
 Agammaglobulinaemie 49,
 Aktivierungshypothese postvakzinaler
 Infektionen 109,
 Aktive Immunisierung 116,
 Alles oder Nichts Gesetz von Infektio-
 nen 47,
 Allomorphosen 109,
 Antihyaluronidasesubstanzen 62,
 Antikörperbildung 52 ff, 71,
 Antikörperübertragung 54,
 APC-Viren 28
 ARD Viren 28,
 Arthropod borne Viren 29,
 „Avirulente Viren“ 73 74,
 Autoosterilisation 10 12,

 Blutarmut infektiöse der Pferde (Bor-
 nasche Krankheit) 60, 65, 106,
 Bluttransfusion und Virusinfektion 113,
 114,
 Booster effekt 56

 Choriomeningitis lymphocytäre 24, 39,
 54 112,
 Col SA Viren 30 46
 Cortison und Virusinfektion 66 ff 71,
 Coxsackie Virusinfektion 23, 25, 43 51,
 74
 Coxsackie Virusinfektion experimen-
 telle inapparente 94 ff,
 Cyclogenie 47,
 Cyclische Infektionen 8 9 13, 47,
 Cytomegalie 38 112

 Dengue 21, 74,
 Depressionsimmunität 4,
 Diphtherie 4, 16,
 Disposition 44 48
 Durchführungsverordnung dritte 116 ff,
 Durchseuchung latente 6,
 Dynamischer Immunitätszustand 56,

 Einschlußkörperchen 31 69,
 Ektromelie 70 ff,
 Elementarkörperchen 69,

 Empfanglichkeit 4, 42,
 Endokrine Störungen durch Virusinfek-
 tionen 109, 110,
 Erschöpfungstheorie der Immunität 4,
 Exzitationstheorie der Immunität 4,

 Ferung, stille 6, 17, 18, 55,
 Fettstoffwechsel 59, 106,
 Fleckfieber 6,
 Frühlrosselung 57,

 Galenische Lehre 1,
 Gammaglobulin 55,
 Gelbfieber 11, 22, 52, 70,
 Gewebekultur, Bedeutung der 19,
 Gewebsverpflanzung und Virusinfek-
 tion 114,
 Grenzen der Gesundheit 58,
 Grippe 23, 30,
 Grippevirusinfektion, experimentelle in
 apparente 80 ff,

 Halbdrosselung 20,
 HI Viren 43,
 Herpes 37, 112,
 HEV-Viren 30,
 Hippokratische Lehre 1,
 Histiozytäre Reaktion 69 ff,
 Histoplasmose 14,
 Hyperreaktivitätstheorie 56,
 Hyperthyreoidismus 62,
 Hypophysen Nebennierendendensystem
 48,

 Japan B Encephalitis 29,
 Immunisierung, latente 6,
 Immunisierung, spontane 6,
 Immunisierung, unterschwellige 6,
 Immunität, Begriff der 50 ff,
 Immunität, lokale 58;
 Inapparenz, Begriff der 6, 8,
 Infektion, stumme 6,
 Injektionen und Krankheitsprovoka-
 tion 65, 66,
 Inkomplette Viren 47,
 Inokulationsweg 46,
 Interferenz 63, 64,

- Klimatische Faktoren 60ff,
 Kobalt und Virusinfektion 62,
 Koch-Havlicské Regeln 11, 32, 68,
 Komplikationen von Viruskrankheiten
 71, 107,
 Konnatale Viruskrankheiten 111ff,
 Kontagionsindex 19,
 Krankheitsbegriff 38, 68,
 Kuhpockenvakzinierung 21,

 Latente Infektion 7ff, 50,
 Latente Krankheit 9, 33,
 Leptospiren 15,
 Leukose und Virusinfektion 110
 Liberation effect 108,
 Listeriose 15,
 Lokale Infektionskrankheiten 13,
 Luftfeuchtigkeit und Infektionseffekt
 61,
 Lymphocytose, infektiöse 32,
 Lymphogranulomatose und Virusin-
 fektion 110,
 lymphotrope Viren 32 70,

 Masern 3, 19ff,
 Maskierte Viren 38,
 Meningoencephalitis 27,
 ,Mikroinstitute' 18,
 Mesenchym und Virusinfektion 69ff,
 Mißbildungen und Virusinfektionen
 111ff,
 MM Virusinfektion, unapparente experi-
 mentelle 75ff,
 Morbiditätsindex 30,
 Mumps Mumpsvirus 21 22, 27 29, 52,
 110,
 Murray valley Encephalitis 52,

 Neuroinfection autostérilisable 58,
 NEWCASTLE disease 24, 28, 42 45 46,
 47, 69, 105

 O₂ mangel und Virusinfektion 62,
 Ökologie der Virusinfektionen 5, 116
 Organmanifestation bei Virusinfektio-
 nen 10 13,
 Orphanviren 28

 Parallergie 58,
 Pathologie der Viruskrankheiten 68ff,
 Pertussis 56,
 Pest 1,2,
 Pferdeencephalitis 24,
 ,Physical chemical blockade' 62,
 ,plasmocytogenic agents" 70,
 Pocken 2,
 Poliomyelitis 22 23 25, 26, 29 46, 54
 72, 112, 113,
 Poliomyelitis und lymphatisches System
 73,
 Poliomyelisträger 33,
 Postpoliomyelitische Zustandsbilder 40
 110,
 Praeexsion 62, 115,
 Properdin 49,
 Psychische Anomalitäten nach Virus
 infektionen 109 119,

 Quarantäne 114, 115,
 Q Fieber 27, 29, 30,
 Quotientenepidemie 44,

 Rabies 22, 27,
 Recurrens infektion 6, 15,
 Reichsseuchengesetz u a und inappa-
 rente Infektion 116ff,
 Resistenz natürliche 4, 42, 48,
 Retentionstheorie 4,
 Retotheliales System und Virusinfek-
 tion 70ff,
 Rifttalfeber 24, 52,
 Rinderpest 21,
 Roteln 21, 112,
 RUBARTHSche Krankheit 60,
 Ruhende Infektion 7,
 Russische Frühlings/Sommer Encepha-
 litis 24,
 RVO und inapparente Infektion 118,

 Saisonbevorzugungen von Viruskrank-
 heiten 60ff,
 Sanitation Gefahr der 115,
 Scharlach 2 3, 15, 16,
 Schein Neuronophagen 74,
 Schienenimmunität 58,
 Schlummernde Infektion 7,
 Schwangerschaft und Virusinfektion 65,
 Schweineinfluenza 38 39,
 Schwielenherz der bauglinge und Virus
 infektion 110,
 Sepsis 13 14,
 Serologische Epidemiologie 30,
 Spätdrosselung 20,
 Stoffwechselstörungen intermediäre 59,
 106,
 Strahlenwirkung und Virusinfektion 66,
 Streptokokkeninfektion 14,
 Streß und Virusinfektion 66

 THEILERVIRUS 30, 36, 54, 74,
 Theorie der biologischen Antikörper
 reifung 53,
 Tollwut Träger 35, 36,
 Tonsillektomie und Krankheitsprovo-
 kation 63,
 Trärgertum 7, 32, 33, 35,

- Traumen 64,
 Tropismen 46, 71,
 Tumorerzeugende Viren 38,
 Tumorchemmung durch Viren 109,
 Typhus 16, 17,
 Typhusimmunität 56,
 Umgebungstemperatur und Virusinfektion 61,
 Urbanisierungstrauma 62,
 Vakzinovirus 21, 112,
 Varianten 45,
 Variolation 1, 46,
 Vektoren, Massenvernichtung von 115, 116,
 Virocyten 32, 70,
 Virus „ausschleusung“ 74,
 „Virus endormi“ 7, 38;
 Virushepatitis 40, 41,
 Virustoxine 18,
 Virus Zellreceptor System 49;
 Vorschäden bei Virusinfektionen 64,
 WARTIN FINKELDEY Zellen 31, 70,
 Wolhynisches Fieber 27, 28,
 Zoster sine exanthemate 74,

